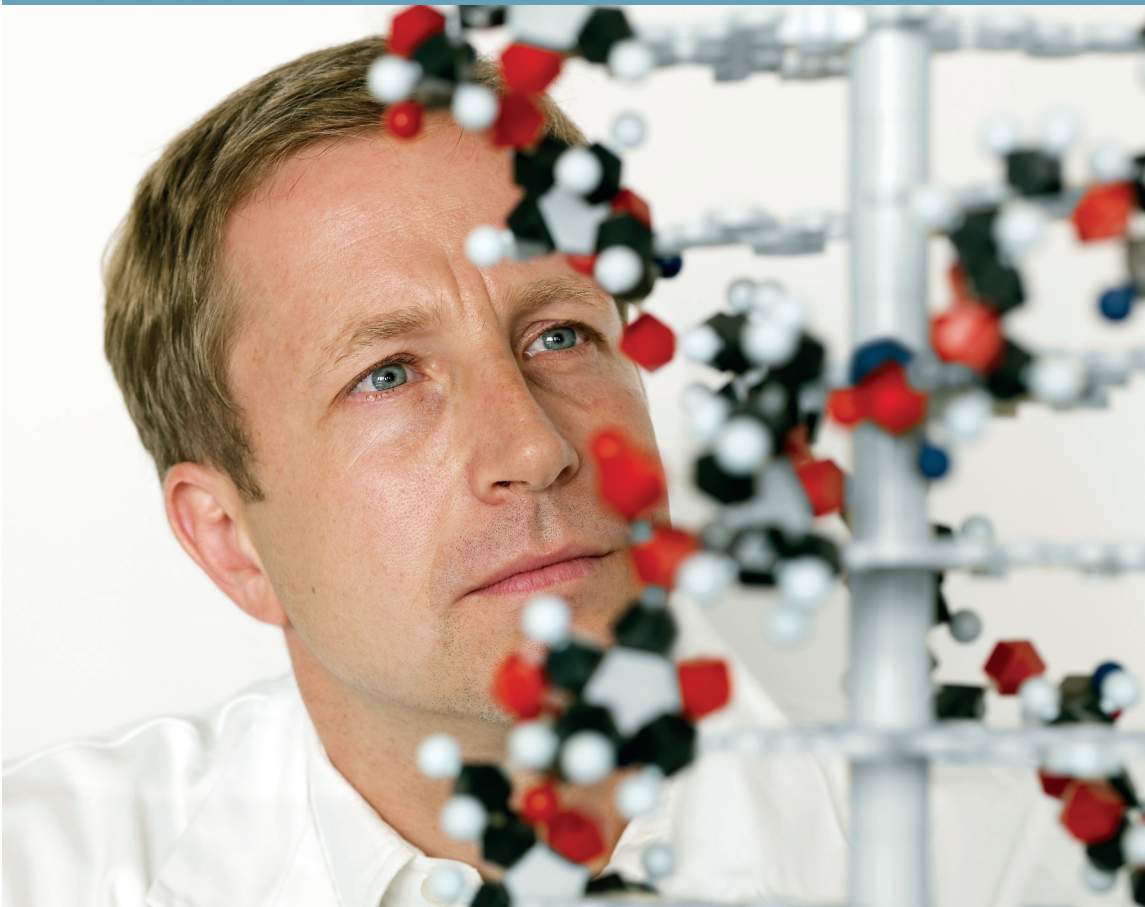


Prof. dr hab. n med. Paweł Krawczyk

Daj sobie szansę! Nie bój się terapii celowanych!



Szczecin 2019



Daj sobie szansę!
Nie bój się terapii
celowanych



Wstęp	4
Wprowadzenie	5
Dostępne w Polsce terapie ukierunkowane molekularnie u chorych na NDRP	7
Zasady kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie	13
Równoczesna diagnostyka wielu nieprawidłowości genetycznych i dostęp do badań klinicznych z terapiami ukierunkowanymi molekularnie u chorych na raka płuca	18
Podsumowanie	22

Szanowni Państwo,

Oddajemy w Państwa ręce kolejne wydanie poradnika „Daj sobie szansę”, dzięki któremu, mam nadzieję, ułatwimy Państwu dostęp do terapii ukierunkowanych molekularnie. Terapie te (często potocznie nazywane terapiami „celowanymi”) stanowią niezwykle skomplikowane zagadnienie w onkologii. Wynika to z faktu, że mogą one być stosowane tylko u chorych, u których wykryto pewne nieprawidłowości genetyczne. Dlatego przed zastosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie konieczne jest wykonanie skomplikowanej i często długotrwałej diagnostyki genetycznej. Dlatego również pacjenci muszą zrozumieć podstawy genetyki człowieka oraz genetyczne przyczyny powstawania

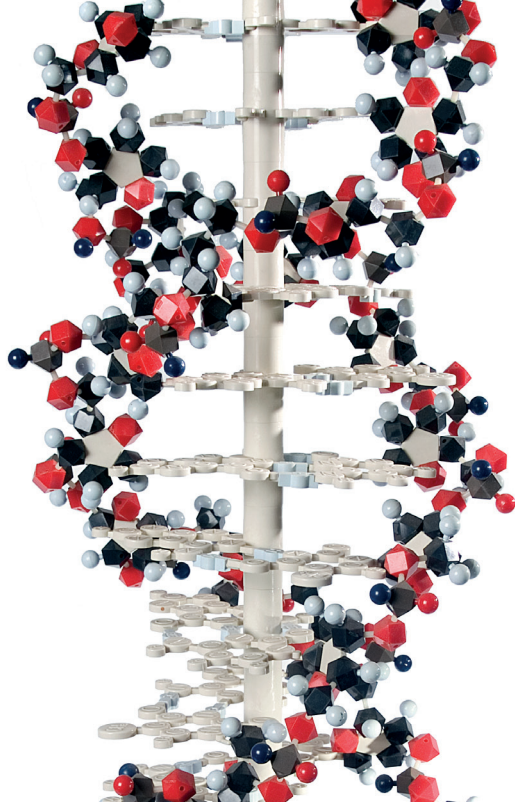
chorób nowotworowych. W Polsce istnieją ograniczenia w dostępie zarówno do badań genetycznych, jak i do samych terapii „celowanych”. Celem tego wydania „Daj sobie szansę” jest przedstawienie wszelkich trudności, które możecie Państwo napotkać na swojej drodze w trakcie kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Jednak, żeby ten cel zrealizować niezbędne jest popularyzacja wiedzy na temat leczenia „celowanego” w raku płuca.



Prof. dr hab. n. med. **Paweł Krawczyk**

Paweł Krawczyk
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie





Wprowadzenie

Terapie ukierunkowane molekularnie są nowoczesną metodą leczenia chorób nowotworowych, polegającą na blokowaniu nieprawidłowych białek w komórkach nowotworowych. Nieprawidłowa struktura białek jest spowodowana zaburzeniami genetycznymi. W DNA komórek nowotworowych może dochodzić do mutacji, czyli nieprawidłowości w sekwencji nukleotydów, budujących DNA. Mogą także wystąpić rearanżacje genowe, polegające na przeniesieniu fragmentu genu w inne miejsce na tym samym lub na innym chromosomie, co doprowadza do powstania nieprawidłowych genów fuzyjnych (złożonych z fragmentów

dwóch genów). Informacja zawarta w sekwencji nukleotydów przepisywana jest na matrycowe RNA (mRNA) zbudowane także z nukleotydów, a następnie na sekwencję aminokwasów w białku. Jeżeli doszło do opisanych powyżej nieprawidłowości genetycznych, to zmienia się budowa i funkcja białek. Jeśli doszło do mutacji genetycznej powstanie białko o nieprawidłowym składzie aminokwasów: dojdzie do podstawienia jednego aminokwasu innym, utraty aminokwasów lub do ich nadmierowej liczby. Rearanżacje genowe doprowadzają do powstania tzw. białek fuzyjnych składających się z fragmentów dwóch różnych białek.

W komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) najczęściej dochodzi do nieprawidłowości genetycznych zaburzających funkcję enzymów o nazwie kinaz tyrozynowych. Enzymy te są częścią receptorów komórkowych, których pobudzenie przez rozpuszczalne ligandy doprowadza do aktywacji i podziałów komórek. Tak dzieje się u osób zdrowych w warunkach fizjologicznych. Jeśli jednak kinazy tyrozynowe są uszkodzone, to do ich aktywności nie jest potrzebne pobudzenie receptora z zewnątrz. Nieprawidłowe kinazy komórek nowotworowych same i bez przerwy wysyłają sygnał do podziału komórek nowotworowych, przez co guz stale rośnie i po jakimś czasie daje przerzuty. Gdy naukowcy zrozumieli ten mechanizm powstawania komórek nowotworowych, pozostał im tylko krok do opracowania leków o zdolności blokowania nieprawidłowych kinaz tyrozynowych (inhibitory kinaz tyrozynowych, IKT).

Terapie ukierunkowane molekularnie możemy też określić leczeniem spersonalizowanym lub „szytym na miarę”. Do takiego leczenia kwalifikują się tylko chorzy, u których wykryto opisane nieprawidłowości genetyczne, przy czym różne mutacje i rearanżacje genowe nie współistnieją ze sobą u jednego chorego. Dlatego u każdego pacjenta trzeba wykonać kilka testów genetycznych, żeby chory mógł otrzymać odpowiednie leczenie. Niestety nie każdy pacjent będzie mógł być leczony w sposób spersonalizowany. Po pierwsze będzie musiał spełnić kryteria kliniczne umożliwiające rozpoczęcie terapii. Po drugie nieprawidłowości genetyczne umożliwiające kwalifikację do dostępnych terapii ukierunkowanych molekularnie występują tylko u około 20% chorych na NDRP. U pozostałych chorych nieprawidłowości genetyczne powodują powstanie nieprawidłowych białek, dla których nie opracowano jeszcze inhibitorów lub skuteczność tych cząsteczek jest dopiero sprawdzana w badaniach klinicznych.





Dostępne w Polsce terapie ukierunkowane molekularnie u chorych na NDRP

Innowacyjne metody leczenia onkologicznego są w Polsce finansowane w ramach tzw. programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia. Ideą stworzenia programów lekowych było ścisłe monitorowanie spełnienia przez chorych kryteriów klinicznych i genetycznych koniecznych do rozpoczęcia terapii ukierunkowanej molekularnie. Wynika to z faktu, że leczenie „celowane” jest bardzo drogie, ale i bardzo skuteczne (trwa często wiele miesięcy). Ministerstwo Zdrowia i NFZ chce zatem mieć pewność, że pacjent został do tego leczenia prawidłowo zakwalifikowany. Rejestracje leków w krajach

Unii Europejskiej są często znacznie szersze niż refundacje tych preparatów w Polsce. Dlatego polscy pacjenci z predyspozycjami genetycznymi do zastosowania nierefundowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie mogą być legalnie leczeni tymi preparatami. Jednak chorzy muszą sami kupować bardzo drogie leki, poszukiwać tzw. programów poszerzonego dostępu, w ramach których firmy farmaceutyczne umożliwiają szpitalom dostęp do innowacyjnych leków lub wziąć udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami (o tym w kolejnych rozdziałach tego opracowania).

Pierwszy program lekowy NFZ został stworzony dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie dla receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). EGFR występuje na wszystkich prawidłowych komórkach naskórka i nabłonka (np. śluzówka oskrzeli czy jelita grubego). Występuje też na komórkach raka. U 8% chorych na NDRP dochodzi do mutacji we fragmencie genu *EGFR*, który koduje kinazę tyrozynową tego receptora. Mutacje te występują częściej u chorych niepalących lub byłych palaczy, u chorych na „niepłaskonabłonkowy” podtyp NDRP (przede wszystkim na raka gruczołowego) oraz u kobiet. Drugi program lekowy powstał dla chorych z rearanżacjami genu dla kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). Ta nieprawidłowość genetyczna występuje niemal wyłącznie u chorych na raka gruczołowego płuca, częściej u osób niepalących oraz u kobiet. U większości chorych z rearanżacją genu *ALK* w trakcie przebiegu

choroby nowotworowej mogą rozwinąć się przerzuty do centralnego układu nerwowego. Rearanżacja genu *ALK* występuje u około 4,5% chorych na gruczołowego raka płuca. Trzeci program lekowy został stworzony z myślą o chorych na gruczołowego raka płuca z rearanżacją genu *ROS1*. Ta nieprawidłowość genetyczna występuje u 1,5% chorych na ten typ nowotworu. Podobnie jak wcześniejsze zaburzenia występuje znacznie częściej u osób niepalących. W Polsce brak jest refundacji terapii ukierunkowanych molekularnie dedykowanych chorym na NDRP z mutacją w genie *BRAF* (około 1% chorych na gruczołowego raka płuca). Należy jednak pamiętać, że tego rodzaju terapia jest zarejestrowana w krajach Unii Europejskiej i w związku z tym w pewnym stopniu dostępna także dla polskich chorych. W Polsce i w większości krajów Unii Europejskiej brak jest wskazań do badania genetycznego nieprawidłowości w genach *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i *BRAF* u chorych na raka płaskonabłonkowego czy drobnokomórkowego raka płuca.





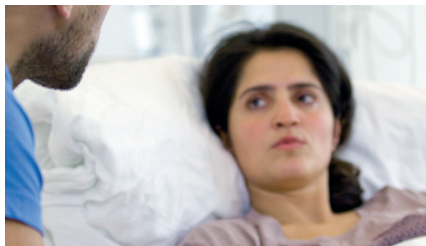
Chorzy na miejscowo zaawansowanego (ze znacznym zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia, stadium IIIB) i przerzutowego (stadium IV) NDRP, którzy nie mogą być leczeni za pomocą chemioradioterapii są kandydatami do leczenia za pomocą tzw. terapii systemowych (czyli działających na cały organizm, a nie tylko na guza nowotworowego, tak jak ma to miejsce w przypadku metod chirurgicznych czy radioterapii). Do terapii systemowych zaliczamy chemioterapię, terapie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię. Terapie systemowe mogą być stosowane w 1., 2. i 3. linii leczenia. Ponieważ zastosowanie terapii systemowych prawie nigdy nie przynosi wyleczenia z choroby nowotworowej, w przypadku progresji nowotworu w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii, zmieniamy rodzaj leczenia, a kolejne schematy określane są jako kolejne linie terapii. Należy tutaj odróżnić cykle leczenia od linii leczenia. Chemioterapia 1. linii stosowana jest zwykle w 4 cyklach (chemioterapię stosuje się najczęściej co 21 dni). Natomiast terapie ukierunkowane molekularnie stosowane są codziennie w cyklach 28- lub 30-dniowych (w zależności od liczby tabletek w opakowaniu) przez wiele miesięcy, a nawet lat. Dlatego chorzy kwalifikujący się do takiego leczenia mogą otrzymać kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt cykli leczenia „celowanego” aż do progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanej toksyczności.

Do leczenia 1. linii za pomocą IKT EGFR kwalifikują się chorzy na niepłaskonabłonkowy typ NDRP z mutacjami w genie *EGFR*, którzy w momencie kwalifikacji do leczenia są w dobrym stanie sprawności (nie odczuwają objawów choroby nowotworowej lub odczuwają je w minimalnym stopniu tzn. są np. zdolni do lekkiej pracy) i nie posiadają znacznej dysfunkcji ważnych dla życia narządów (np. szpiku kostnego, wątroby czy nerek). Warunkiem rozpoczęcia leczenia IKT EGFR jest obecność guza pierwotnego lub przerzutowego albo przerzutowych węzłów chłonnych, których wielkość możemy zmierzyć (tzw. zmiany mieralne) za pomocą rutynowo stosowanych metod diagnostyki obrazowej (najczęściej tomografii komputerowej). Leczyć możemy także chorych jeśli jesteśmy w stanie policzyć zmiany niemierzalne, np. drobne, rozsiane guzki w jednym lub obu płucach. Jest to niezbędne, żeby w trakcie leczenia monitorować jego efekt (zmniejszenie lub zwiększenie średnicy zmian, zmniejszenie liczby zmian niemierzalnych). Ponadto u chorych tych nie mogą występować przerzuty do centralnego układu nerwowego lub przerzuty te są pod kontrolą uzyskaną dzięki zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii. W Polsce refundowane są 3 IKT EGFR: 2 preparaty pierwszej generacji – erlotynib i gefitynib oraz jeden preparat drugiej generacji – afatynib. Skuteczność tych leków w 1. linii leczenia systemowego u chorych na NDRP z mutacjami genu *EGFR*

jest niemal porównywalna. Afatynib wykazuje nieznacznie większą efektywność w porównaniu do erlotynibu i gefitynibu u chorych z pewnym rodzajem mutacji genu *EGFR* określanym jako delecje w eksonie 19 tego genu. Jednak afatynib częściej niż pozostałe dwa preparaty wywołuje działania uboczne pod postacią uporczywych biegunk, wysypek skórnych oraz zanokcicy. Wszystkie te powikłania typowe dla IKT *EGFR* są zazwyczaj łatwe do opanowania za pomocą leczenia wspomagającego. Pamiętać jednak należy, że w przypadku terapii erlotynibem i afatynibem istnieje możliwość redukcji dawki leku w przypadku wystąpienia toksyczności, a gefitynib stosowany jest w stałej dawce bez możliwości jej redukcji. Ponadto gefitynib częściej niż pozostałe dwa preparaty może powodować niewydolność wątroby. Śmiertelnym, ale nieszczęście bardzo rzadkim powikłaniem terapii IKT *EGFR* może być śródmiąższowe zapalenie płuc. Przerwanie leczenia IKT *EGFR* następuje w przypadku stwierdzenia progresji choroby (powiększenia się guzów pierwotnych lub przerzutowych albo przerzutowych węzłów chłonnych o 20% lub wystąpienie nowych zmian przerzutowych) oraz w przypadku nietolerowanej przez chorego toksyczności. Wystąpienie nowych przerzutów do mózgu zawsze skutkuje przerwaniem terapii IKT *EGFR*.

Erlotynib i gefitynib zarejestrowane są także do leczenia 2. linii u chorych, u których w 1. linii zastosowano chemioterapię. Nie ma jednak uzasadnienia do stosowania chemioterapii 1. linii zamiast terapii IKT *EGFR* u chorych z mutacjami w genie *EGFR* i tego typu postępowanie należy uznać za błąd w sztuce lekarskiej, który w Polsce wynika najczęściej z zaniechania przeprowadzenia badań genetycznych u chorych na NDRP. IKT *EGFR* trzeciej generacji – ozymertynib nie jest w Polsce refundowany w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami genu *EGFR*, chociaż jego skuteczność w takim wskazaniu wydaje się dużo wyższa niż inhibitorów pierwszej i drugiej generacji (ozymertynib ma odpowiednią rejestrację w Unii Europejskiej). Nie mniej jednak istnieje w Polsce możliwość zastosowania terapii ozymertynibem w 2. linii leczenia u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii IKT *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji. Warunkiem niezbędnym do zastosowania ozymertynibu po erlotynibie, gefitynibie lub afatynibie jest wykrycie wtórnej mutacji T790M w genie *EGFR* (tzw. mutacji „oporności” na IKT *EGFR* wcześniejszych generacji) w materiale pobranym z guza lub w wolnym, krążącym, nowotworowym DNA izolowanym z krwi obwodowej.





Leczenie 1. linii za pomocą inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego możliwe jest do zastosowania u chorych na raka gruczołowego z rearanżacjami genu *ALK*. W Polsce refundowane są dwa inhibitory *ALK* pierwszej i drugiej generacji stosowane w 1., 2. lub 3. linii leczenia. Najstarszym inhibitorem *ALK* jest kryzotynib, który może być zastosowany w 1. linii leczenia oraz po niepowodzeniu chemioterapii (zaniechanie terapii 1. linii inhibitorem *ALK* u chorych z rearanżacjami genu *ALK* należy uznać za błąd w sztuce lekarskiej). Inhibitorem *ALK* drugiej generacji jest alektynib, który może być stosowany u chorych na raka gruczołowego z rearanżacjami genu *ALK* w 1. linii leczenia, w 2. linii leczenia po niepowodzeniu terapii 1. linii kryzotynibem oraz w 3. linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii 1. linii oraz terapii 2. linii kryzotynibem. Jak z tego wynika alektynib wykazuje aktywność u większości chorych, którzy przestali odnosić korzyść z terapii kryzotynibem. Dlatego istnieje możliwość leczenia sekwencyjnego inhibitorem starszej, a następnie nowszej generacji bez konieczności wykonania dodatkowej diagnostyki genetycznej lub możliwości terapii alektynibem od razu w 1. linii leczenia. Pamiętać jednak należy, że w trakcie terapii alektynibem w 1. linii leczenia przerzuty do mózgu zdarzają się czterokrotnie rzadziej niż w przypadku terapii kryzotynibem (alektynib dobrze penetruje do centralnego układu nerwowego i chroni go przed powstaniem przerzutów). Ponadto czas od wystąpienia odpowiadzi na leczenie do progresji choroby jest istotnie dłuższy w przypadku zastosowania alektynibu w porównaniu do leczenia kryzotynibem. Mimo to u niektórych chorych leczenie sekwencyjne kryzotynibem, a następnie



alektynibem może okazać się korzystniejsze od leczenia alektynibem od razu w 1. linii terapii (wydłużenie czasu życia chorych). Pamiętać jednak należy, że żeby zastosować alektynib po kryzotynibie musi dojść do progresji w trakcie terapii drugim z tych leków. Progresja jest stanem, w którym nie tylko powiększają się zmiany nowotworowe, ale także może gwałtownie pogorszyć się stan sprawności chorego. Dlatego zastosowanie 2. linii leczenia czasami może okazać się niemożliwe. Ostateczną decyzję o wyborze rodzaju leczenia (terapia sekwencyjna czy terapia 1. linii alektynibem) powinien powziąć doświadczony onkolog po konsultacji wszystkich „za i przeciw” z pacjentem. Kliniczne kryteria kwalifikacji i zakończenia leczenia inhibitorami *ALK* są podobne do klinicznych kryteriów stosowanych w przypadku kwalifikacji do terapii IKT EGFR. Wyjątek stanowi wystąpienie przerzutów do centralnego układu nerwowego. Terapię inhibitorami *ALK* w takim przypadku należy przerwać, ale można ją wznowić po uzyskaniu kontroli nad przerzutami do mózgu dzięki zastosowaniu radioterapii lub zabiegu chirurgicznego. Ponadto terapię alektynibem można rozpocząć mimo istnienia bezobjawowych przerzutów do mózgu, gdyż skuteczność tego leku w leczeniu przerzutów do centralnego układu nerwowego jest porównywalna z radioterapią mózgowia. Nie dotyczy to objawowych przerzutów do mózgu, w przypadku których leczeniem z wyboru jest radioterapia. Powikłania terapii inhibitorami *ALK* zdarzają się rzadko i są bardzo zróżnicowane: od zaburzeń widzenia poprzez uszkodzenie wątroby i biegunki po śródmiąższowe zapalenia płuc (na szczęście występujące bardzo rzadko). W przypadku obu leków istnieje



możliwość modyfikacji ich dawki, jeśli wystąpi u chorych poważna toksyczność terapii.

Ostatnim lekiem ukierunkowanym molekularnie objętym w Polsce refundacją jest kryzotynib dla chorych na raka gruczołowego z rearanżacjami genu *ROS1*. Kryzotynib u takich pacjentów powinien być stosowany w 1. linii leczenia. Kliniczne kryteria kwalifikacji do leczenia, zakończenia leczenia oraz toksyczność kryzotynibu są opisane w poprzednim akapicie.

Leki ukierunkowane molekularnie stosowane są doustnie w formie tabletkowej w różny sposób w zależności od posiłku i pory dnia. Chory po zakwalifikowaniu do leczenia otrzymuje najczęściej taką liczbę tabletek, która umożliwi mu leczenie przez miesiąc, po czym następuje kontrola podstawowych wyników badań laboratoryjnych, adekwatnych do rodzaju leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz stanu klinicznego pacjenta. Po dwóch miesiącach terapii (przed zastosowaniem trzeciego cyklu leczenia) następuje kontrola efektów leczenia najczęściej za pomocą tomografii komputerowej. W wielkim uproszczeniu: jeśli suma wymiarów zmian mierzalnych uległa zmniejszeniu o 30%, to mówimy o remisji choroby i kontynuujemy leczenie, jeśli suma wymiarów zmian mierzalnych ani nie zmniejszyła się o 30%, ani nie powiększyła się o 20%, to mówimy o stabilizacji choroby i również możemy kontynuować leczenie, natomiast jeśli

suma wymiarów zmian mierzalnych powiększyła się o 20%, to mówimy o progresji choroby i leczenie należy uznać za nieskuteczne, zakończyć je i rozważyć możliwość zastosowania chemioterapii. Oczywiście każdorazowo leczenie powinno być przerwane lub modyfikowane w przypadku wystąpienia poważnej toksyczności. Jeśli po pierwszych badaniach obrazowych leczenie może być kontynuowane (wystąpiła remisja lub stabilizacja choroby), to kolejne obrazowe badania kontrolne wykonujemy po 2 miesiącach, a następnie powtarzamy je w odstępach czasu regulowanych przez programy lekowe NFZ.

Opisy programów lekowych dedykowanych chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dostępne są w Internecie na różnych stronach internetowych. W celu zapoznania się z treścią programów lekowych wystarczy wpisać w wyszukiwarkę Google: onkologiczne programy lekowe NFZ 2019 (w chwili pisania tego opracowania ostatnia modyfikacja programów lekowych nastąpiła 1 lipca 2019 roku). Natomiast informacje o poszczególnych lekach dostępne są w Internecie jako charakterystyki produktów leczniczych (ChPL). Jeśli korzystacie Państwo z tych szczegółowych informacji proszę każdorazowo sprawdzić czy dokumenty są aktualne. Ponadto informacje o lekach zawierają bardzo specjalistyczne informacje, które powinny być interpretowane przez doświadczonych lekarzy.



Zasady kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie

W celu prawidłowego zakwalifikowania do terapii ukierunkowanych molekularnie należy przeprowadzić cały szereg badań diagnostycznych. Wśród specjalistycznych badań wykonywanych u chorych na NDRP należy wymienić tomografię komputerową, która umożliwia oszacowanie stadium

zaawansowania choroby, bronchoskopię, która umożliwia pobranie materiału do badania patomorfologicznego i określenie typu raka płuca oraz przeprowadzenie badań genetycznych, które pozwalają na kwalifikację chorego do najbardziej odpowiedniego rodzaju leczenia systemowego.



Badanie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* wykonuje się najczęściej w materiale z guza pobranego podczas różnych procedur diagnostycznych, w tym podczas bronchoskopii. Materiał ten jest najpierw przesyłany do zakładu patomorfologii, w którym zostaje zarchiwizowany w postaci bloczka parafinowego oraz zostaje zdiagnozowany rodzaj nowotworu. Następnie, na zlecenie lekarza prowadzącego pacjenta, bloczek parafinowy zostaje przekazany do laboratorium genetycznego, w którym przeprowadzane są badania genetyczne. Wynik badania genetycznego trafia do lekarza, który to badanie zlecił, a bloczek zostaje zwrócony do zakładu patomorfologii. Całość specjalistycznych procedur diagnostycznych od wykonania tomografii komputerowej do uzyskania rozpoznania patomorfologicznego i genetycznego nie powinna zająć więcej niż 28 dni (to umożliwia leczenie pacjenta w ramach „zielonej” karty DiLO – karty diagnostyki i leczenia onkologicznego). Niestety w Polsce proces ten jest bardzo złożony i zdarzają się opóźnienia w diagnostyce sięgające nawet 3 miesiące. Ponadto wiele ośrodków, zwłaszcza pulmonologicznych, które nie posiadają programów lekowych NFZ, dopuszcza się zaniechania prowadzenia pełnej diagnostyki i skazuje od razu chorych na chemioterapię. Choć w niektórych sytuacjach takie postępowanie może być uzasadnione, to jednak należy się upewnić, czy wynika ono z przesłanek klinicznych, czy raczej z braku odpowiednich kontraktów szpitala z NFZ oraz braku umów szpitala z laboratoriami genetycznymi.



W celu optymalizacji kosztów diagnostyki genetycznej najczęściej badania molekularne w kwalifikacji do leczenia u chorych na NDRP wykonywane są sekwencyjnie. Diagnostyka rozpoczyna się od badania mutacji w genie *EGFR* w komórkach nowotworowych metodą real-time PCR (2 dni robocze od momentu otrzymania materiału przez laboratorium genetyczne). Następnie wykonuje się badanie ekspresji nieprawidłowego białka ALK na powierzchni komórek nowotworowych metodą immunohistochemiczną (kolejne 3-4 dni robocze). W niektórych przypadkach, jeśli obecność ekspresji nieprawidłowego białka ALK na komórkach nowotworowych jest niepewna, istnieje konieczność potwierdzenia rearanżacji genu *ALK* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (kolejne 3-4 dni robocze). Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia inhibitorami ALK tylko na podstawie dodatniego wyniku badania immunohistochemicznego, co usprawnia, skraca i upraszcza cały proces diagnostyczny. Badanie immunohistochemiczne nie jest odrębnie finansowane przez NFZ (ma to się zmienić na początku 2020 roku). Natomiast badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, jako badanie genetyczne, takie finansowanie posiada. Dlatego szpitale decydują się często na zaniechanie wykonywania prostszego i szybszego badania immunohistochemicznego. Nie jest to uzasadnione merytorycznie, gdyż badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, z uwagi na skomplikowaną procedurę wykonania, u wielu chorych może dostarczyć

wyniku niediagnostycznego. Na zakończenie diagnostyki molekularnej u chorych bez prawidłowości genów *EGFR* i *ALK* wykonuje się badanie rearanżacji genu *ROS1* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (kolejne 3-4 dni robocze). Jak z tego wynika całość diagnostyki molekularnej nie powinna trwać dłużej niż 10 dni roboczych. W celu jej przyspieszenia można niektóre badania wykonywać równocześnie, ale może wtedy pojawić się problem z ich rozliczeniem. Nie mniej jednak wszystkie wymienione badania należą do rutynowej diagnostyki u chorych na NDRP i są wymienione w programach lekowych NFZ. Dlatego pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach programów lekowych NFZ, powinni mieć nieograniczony i bezpłatny dostęp do tego rodzaju diagnostyki. Bardzo istotna uwaga dotyczy wielkości materiału poddanego badaniom molekularnym. Materiał ten (zwłaszcza uzyskany podczas bronchoskopii) może być tak skąpy, że nie wystarczy na przeprowadzenie wszystkich badań. Może wtedy istnieć konieczność powtórnego pobrania materiału, np. powtarznej bronchoskopii. W każdym rodzaju materiału patomorfolog musi potwierdzić obecność i ocenić odsetek komórek nowotworowych w stosunku do prawidłowych komórek płuca lub pół martwicy.

Jak wynika z powyższego opisu procedury kwalifikacji chorych na NDRP do leczenia ukierunkowanego molekularnie jest niezwykle skomplikowana i wymaga świetnej organizacji oraz współpracy lekarzy pulmonologów (w Polsce wstępną diagnostyką raka płuca zajmują się najczęściej lekarze właśnie tej specjalizacji), onkologów, patomorfologów oraz diagnostów laboratoryjnych – genetyków. Niestety takie wielospecjalistyczne zespoły w Polsce nie funkcjonują najlepiej, dlatego pojawiają się dramatyczne opóźnienia w diagnostyce u chorych na NDRP. Sytuację ma uzdrowić nowy projekt Ministerstwa Zdrowia o angielskiej nazwie „Lung Cancer Unit” (brak polskiej nazwy). Zakłada on możliwość prowadzenia diagnostyki i leczenia chorych na raka płuca tylko w doświadczonych, wielospecjalistycznych ośrodkach. W tej chwili (lipiec 2019 roku) projekt przeszedł fazę konsultacji społecznych. Niestety projekt zawiera liczne błędy i w obecnej formie został odrzucony, co zmniejsza szansę na polepszenie sytuacji chorych na raka płuca. Najważniejszym problemem, z którym projekt nie potrafi sobie poradzić jest liczba chorych na raka płuca, szacowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów na 22 000 nowych zachorowań rocznie, a przez NFZ – nawet na 25 000 nowych zachorowań rocznie. W ramach „Lung Cancer Unit” chory



na raka płuca powinien mieć dostęp do wszystkich najważniejszych procedur: diagnostyki obrazowej, inwazyjnej, patomorfologicznej, genetycznej, procedur torakochirurgicznych, radioterapii i terapii systemowych. Jest to możliwe tylko w dużych centrach onkologicznych lub akademickich. Niestety liczba chorych na raka płuca znacznie przekracza możliwości objęcia opieką chorych na raka płuca tylko w tych ośrodkach. Dlatego projekt nadal zakłada możliwość prowadzenia podstawowej diagnostyki raka płuca w małych ośrodkach pulmonologicznych we współpracy z ośrodkami dysponującymi innymi procedurami niezbędnymi do specjalistycznej diagnostyki i do leczenia chorych na raka płuca. W praktyce taki model funkcjonuje w wielu miejscach w Polsce także obecnie, ale wiąże się on z opóźnieniami w dostępie do prawidłowego leczenia dla chorych na raka płuca w wielu ośrodkach.

W tym miejscu należy wspomnieć o jakości prowadzonych w Polsce badań genetycznych w kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP. W programach lekowych NFZ pojawił się zapis, że laboratorium genetyczne diagnozujące nieprawidłowości molekularne u chorych na nowotwory musi posiadać europejski certyfikat udziału w zewnętrznej kontroli jakości prowadzonych badań (każdorazowo certyfikat musi dotyczyć badania konkretnej nieprawidłowości genetycznej w konkretnej jednostce chorobowej). Oznacza to, że takie laboratorium prawidłowo zdiagnozowało nieprawidłowości genetyczne w materiale przesłanym przez zagraniczne instytucje takie, jak Europejskie Towarzystwo Patologii. Ponadto jakość badań genetycznych jest regulowana w odrębnym dokumencie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 wrze-





śnia 2016 r. (Załącznik nr 4). W myśl tego dokumentu laboratoria genetyczne powinny wykorzystywać zestawy odczynników i aparaturę dedykowaną do diagnostyki *in vitro* (ze znakiem CE-IVD). Laboratorium musi także zapewnić odpowiedni personel wykonujący genetyczne badania diagnostyczne (diagnozy laboratoryjnej z odpowiednimi specjalizacjami, kierownik laboratorium musi posiadać specjalizację z laboratoryjnej genetyki medycznej). Te i inne przepisy dotyczące funkcjonowania laboratoriów gwarantują odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu badań genetycznych. Niestety w Polsce nie istnieją procedury, które umożliwiają kontrolę laboratoriów genetycznych i sprawdzają poprawność ich funkcjonowania.

Zazwyczaj większość informacji, dotyczących jakości prowadzonych badań genetycznych w danym laboratorium znajduje się na

wyniku badania genetycznego, który powinien zawierać przede wszystkim informacje o występowaniu lub braku badanej nieprawidłowości genetycznej wraz z interpretacją wyniku, pozwalającą na zakwalifikowanie chorego do odpowiedniego rodzaju leczenia. Ponadto sprawozdanie z badania genetycznego zawiera: dokładne dane umożliwiające bezbłędną identyfikację pacjenta, informacje o rodzaju materiału, w którym wykonano diagnostykę genetyczną oraz o rozpoznaniu patomorfologicznym nowotworu (w tym nazwisko patomorfologa), czasie wykonywania diagnostyki genetycznej (data wystawienia skierowania, otrzymania materiału i wydania wyniku), rodzaju metody wykorzystanej do badania genetycznego i jej czułości, rodzaju badanych nieprawidłowości genetycznych oraz udziału laboratorium w zewnętrznych kontrolach jakości.



Równoczesna diagnostyka wielu nieprawidłowości genetycznych i dostęp do badań klinicznych z terapiami ukierunkowanymi molekularnie u chorych na raka płuca

Jak wspomniałem na początku tego opracowania diagnostyka zaburzeń genetycznych u chorych na NDRP przeprowadzana jest w sposób sekwencyjny testami jednogenowymi. Takie procedury są również rekomendowane przez europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe. Istnieje jednak możliwość równoczesnego zbadania wielu nieprawidłowości genetycznych (w tym mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*) w komórkach nowotworowych lub

w wolnym, krążącym, nowotworowym DNA we krwi obwodowej. Technika dedykowana do takiego badania jest sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*, NGS). Taką opcję w diagnostyce rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* dopuszczają także polskie programy lekowe. Wydaje się, że procedura NGS pozwala na oszczędność materiału znajdującego się w bloczku parafinowym i powinna przyspieszyć diagnostykę genetyczną.

Specjaliści podkreślają jednak, że NGS powinien być wykonywany tylko w przypadku dostępności do innowacyjnych terapii „celowanych” w ramach badań klinicznych. Przyczyn tego stanowiska należy upatrywać w problemach metodologicznych NGS. Procedury NGS są niezwykle skomplikowane (wysoko wykwalifikowany personel), długotrwałe i kosztowne (często, żeby ograniczyć koszty małe ośrodki kumulują próbki od chorych, żeby na raz wykonać badanie u kilku pacjentów) oraz wymagają bardzo dobrej jakości DNA (nawet u kilkudziesięciu procent chorych wynik badania może nie być wiarygodny). Są także zazwyczaj mniej czułe od testów jednogenowych (każdy nietypowy lub niemiarodajny wynik badania NGS musi być potwierdzony testami jednogenowymi). Choć w ostatnich latach dokonał się gigantyczny postęp w technologii NGS, to nadal nie jest to metoda dostępna dla wszystkich chorych, zwłaszcza w Polsce. Większość procedur NGS nie ma certyfikatu CE-IVD, a i ich przydatność do diagnostyki genetycznej u chorych na NDRP nie została zazwyczaj zweryfikowana w badaniach klinicznych.

Polscy chorzy mogą wykonać badanie NGS tylko w najbardziej renomowanych polskich centrach onkologicznych i akademickich (badanie takie w pewnym stopniu jest refundowane przez NFZ) lub skorzystać z kilku komercyjnych ofert firm zagranicznych. W tym drugim przypadku, w czołówce światowej firm wykonujących testy NGS u chorych na nowotwory, znajduje się amerykańska Fundation Medicine, posiadająca polskie tłumaczenie strony internetowej. Laboratorium to wykonywało oznaczenia molekularne na potrzeby badań klinicznych. Koszt wykonania takiego komercyjnego badania kształtuje się od 7 000 do 15 000 zł. Wynik komercyjnego badania zawiera zazwyczaj oprócz informacji o nieprawidłowościach genetycznych wykrytych w komórkach nowotworowych, także listę leków, które mogłyby okazać się skuteczne u chorych posiadających takie zaburzenia genetyczne.

Należy jednak pamiętać, że leki te w większości nie są w Polsce dostępne lub czasami są dostępne w badaniach klinicznych. Po uzyskaniu wyniku NGS rozpoczyna się zazwyczaj żmudny i wymagający dużych kwalifikacji pro-



ces poszukiwania leków w badaniach klinicznych odpowiednich dla chorego z danym profilem molekularnym (np. za pomocą strony internetowej www.clinicaltrials.gov). Bardzo często nie udaje się takiego badania znaleźć lub badania toczą się w odległych amerykańskich czy azjatyckich ośrodkach. Rodzi to frustrację zarówno lekarza, jak i pacjenta i jego rodziny. Nawet, jeśli badanie kliniczne toczy się w Polsce, to chorzy muszą spełnić rygorystyczne kryteria rozpoczęcia eksperymentalnego leczenia. Ponadto leczenie takie zazwyczaj jest dostępne w dużych ośrodkach akademickich takich jak Warszawa, Gdańsk, Poznań czy Łódź. Dlatego pacjent musi być zdolny do częstych, uciążliwych i długich podróży po całej Polsce. Niestety nasi chorzy na raka płuca bardzo często nie będą w stanie sprostać takiemu zadaniu.

Nie mniej jednak możliwość udziału w badaniu klinicznym z innowacyjnymi lekami jest świetną opcją terapeutyczną dla chorych na raka płuca. Zazwyczaj w badaniach klinicznych wykorzystuje się nowatorskie leki o skuteczności większej od dotychczas stosowanych oraz o niewielkiej toksyczności. Z jednej strony należy pamiętać, że nie wszystkie leki wyższych generacji zarejestrowane w Unii Europejskiej są refundowane i dostępne dla polskich chorych. Dotyczy to

ozymertynibu i dakomitynibu w 1. linii leczenia u chorych z mutacjami w genie *EGFR*, cerytynibu i brygatynibu u chorych z rearanżacją genu *ALK* oraz dabrafenibu i trametynibu u chorych z mutacją w genie *BRAF*. Ponadto w USA dostępny jest inhibitor ALK trzeciej generacji – lorlatynib, wykazujący skuteczność u chorych z progresją po leczeniu alektynibem. Wprowadzanie nowych generacji leków, blokujących znane nieprawidłowe kinazy receptorowe jest możliwe dzięki badaniom klinicznym, a chorzy uczestniczący w takich eksperymentach medycznych odnoszą zazwyczaj znaczną korzyść z leczenia. Na tym jednak nie kończą się benefity z udziału w badaniach klinicznych. W ostatnim czasie pojawiły się inhibitory nieprawidłowych kinaz tyrozynowych takich receptorów jak NTRK, MET, HER2, RET i innych. Nieprawidłowości genetyczne warunkujące powstanie wadliwych receptorów występują sumarycznie u zaledwie kilku procent chorych na NDRP, a ich diagnostyka możliwa jest tylko za pomocą techniki NGS. Nie mniej jednak wykrycie takich nieprawidłowości genetycznych i leczenie chorych w ramach badań klinicznych umożliwia pacjentom znaczące wydłużenie przeżycia, poprawę jakości życia i uniknięcie lub odroczenie konieczności zastosowania chemioterapii.



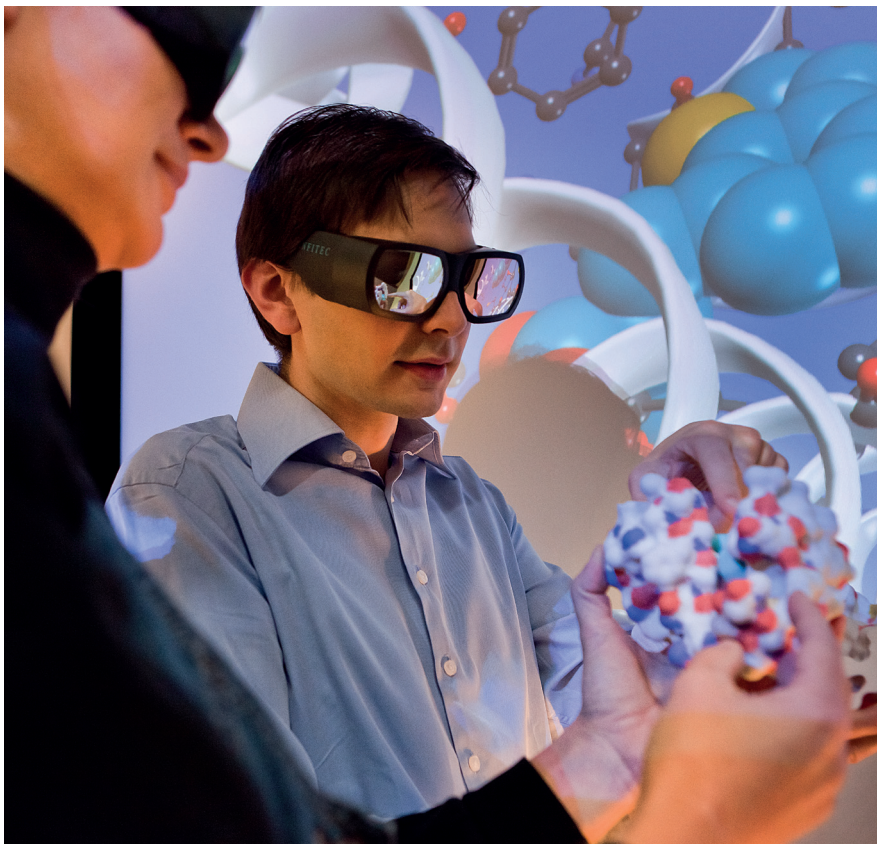
Równoczesna diagnostyka wielu nieprawidłowości genetycznych i dostęp do badań klinicznych z terapiami ukierunkowanymi molekularnie u chorych na raka płuca



Podsumowanie

Podsumowując, należy zauważyć, że rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie nie jest jeszcze zakończony i odbywa się dwukierunkowo. Z jednej strony powstają leki skuteczne w przypadku progresji w trakcie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych starszych generacji. Z drugiej strony powstają nowe leki, których celem są niedawno odkryte nieprawidłowe białka szlaków przewodnictwa sygnałowego w komórkach nowotworowych. Niestety rozwój nowych technologii medycznych w tym zakresie jest tak

dynamiczny, że polskie szpitale i laboratoria z olbrzymim trudem próbują nadążyć za krajami zachodniej Europy. Sytuację pogarsza także fakt braku refundacji niektórych innowacyjnych terapii, które mają rejestrację w krajach Unii Europejskiej. Duże braki są również w edukacji lekarzy odpowiedzialnych za diagnostykę i leczenie chorych na raka płuca. Proponowane przez Ministerstwo Zdrowia rozwiązania tych problemów wydają się niewystarczające z uwagi na olbrzymią liczbę chorych na raka płuca w Polsce.





Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca

Osoby chore na nowotwór płuca otacza swoją opieką Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca. Stowarzyszenie powstało w 1994 roku w Gdańsku. Jego założycielem jest profesor Jan Skokowski. Szczeciński Oddział Stowarzyszenia powstał w roku 2008 r. z inicjatywy Anny Żyłowskiej –pacjentka od lat zmagająca się z chorobą.

Misją Stowarzyszenia jest przede wszystkim poprawa sytuacji pacjentów chorych na raka płuca. Stowarzyszenie chce zwrócić uwagę społeczeństwa na zagrożenia wpływające na zwiększoną zachorowalność na nowotwór płuca oraz zjednoczyć pacjentów, opiekunów, specjalistów w dziedzinie ochrony zdrowia, polityków i przedstawicieli ochrony zdrowia w walce z tą chorobą.

Udzielamy praktycznego i emocjonalnego wsparcia pacjentom i ich bliskim, promujemy profilaktykę raka płuca i zdrowy tryb życia, prowadzimy akcje edukacyjne, wydajemy broszury dla pacjentów, szerzymy wiedzę na temat nowoczesnych terapii i prowadzimy działania mające na celu poprawienie dostępu do nich.

Zapraszamy chorych, rodziny i osoby wspierające do kontaktu z nami. Zawsze służymy rada i pomocą.

Dane teleadresowe:

Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca Oddział Szczecin

Al. Jana Pawła II 42 71-415 Szczecin

Tel. 91 813 62 88

www.szczecin.rakpluca.pl, szczecin@rakpluca.org.pl, poczta@rakpluca.szczecin.pl



Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca oddział Szczecin

(<https://www.facebook.com/swzrp.szczecin/>)

nr KRS 0000663608 i nr konta 59 1140 2004 0000 3102 7674 2192

Szczególne podziękowania dla:

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
oraz prof. dr. hab. n. med. Pawła Krawczyka
za zaangażowanie i pomoc w opracowaniu broszury



Roche POLSKA
darczyńcy wydania



Marcina Sieradzana (Red Griffin)
za opracowanie projektu graficznego oraz składu komputerowego broszury
www.facebook.com/redgriffin001

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