

Nr 2
Lato 2025

ISSN 3072-0613

Oli-onko

Onkologia i hematologia dla pacjenta

W NUMERZE

Dekada immunoterapii w Polsce:

- Mechanizm działania immunoterapii
- Immunoterapia w leczeniu nowotworów onkologicznych i hematologicznych
- PD-L1 nierozwiązany problem finansowania diagnostyki nowotworów
- Leczenie działań niepożądanych immunoterapii

BOHATERKA
NUMERU

Monika Smykiewicz
pacjentka po leczeniu
czerniaka

Immunoterapia

szansa na skuteczne leczenie





Od Redakcji

Drodzy Czytelnicy,

Przed Wami drugi numer czasopisma Oli-onko Onkologia i Hematologia dla Pacjenta, a w nim historia i obecna sytuacja w Polsce przełomowej metody leczenia – immunoterapii, która od 10 lat zmienia rokowania pacjentów z nowotworami. O jej skuteczności przekonuje bohaterka tego wydania Monika Smykiewicz, od 11 lat mierząca się z czerniakiem.

To od czerniaka zaczęło się wprowadzanie immunoterapii do polskiej onkologii. Dziś, jak podkreśla prof. Piotr Rutkowski mamy 39 referencyjnych ośrodków leczących czerniaka, a całkowita wyliczalność pacjentów z przerzutowym czerniakiem jest bliska 50%. Plejada znakomitych onkologów przedstawia efektywność tej metody w leczeniu: raka płuca (prof. Adam Antczak), nowotworów ginekologicznych (prof. Lubomir Bodnar), nowotworów urologicznych (doc. Jakub Żołnerek), raków głowy i szyi (dr Bartosz Spławski) oraz nowotworów przewodu pokarmowego (dr Paweł Potocki). Prof. Iwona Hus omawia rolę immunoterapii w leczeniu pacjentów hematoonkologicznych. Jaki jest mechanizm działania immunoterapii wyjaśnia prof. Maciej Krzakowski, który stawia też pytania – *Czy metodę tę można u pacjenta zastosować powtórnie i po jakim czasie?* Autorzy zaznaczają, iż są nowotwory, m.in. rak gruczołu krokowego i rak jajnika, dla których nie znaleziono jeszcze klucza do leczenia tą metodą. Trudnym problemem, opisanym przez dr hab. Bożenę Cybalską-Stopę, są działania niepożądane immunoterapii, choć ich wystąpienie paradoksalnie wskazuje na lepszą odpowiedź na to leczenie. Współczesna immunoterapia to cały wachlarz technologii lekowych, począwszy od ciał monoklonalnych, przez koniugaty, a skończywszy na przeciwciałach bispecyficznych i CAR-T. Immunoterapia jest stosowana na różnych etapach leczenia, ale standardem w przypadku nowotworów rozsianych, powinno być jej podanie w pierwszej linii leczenia. Potwierdzono, że zastosowanie immunoterapii w leczeniu paliatywnym poprawia jakość życia pacjentów. Ostatnio z powodzeniem immunoterapia jest wprowadzana w leczeniu okołooperacyjnym (neoadjuwancie, adjuwancie), co ogranicza możliwość nawrotów raka. Jest to metoda kojarzona z chemioterapią, radioterapią, leczeniem celowanym, ale też z samą immunoterapią (podwójna immunoterapia). Przed immunoterapią otwierają się nowe perspektywy, jak wprowadzenie szczepionek czy leczenia tzw. TIL-sami. Napawają nadzieją wyniki badań prowadzonych w leczeniu nowotworów litych, m.in. glejaków pnia mózgu u dzieci, o czym pisze dr hab. Tomasz Tykocki. Niestety mamy też bariery w stosowaniu immunoterapii, jaką jest finansowanie diagnostyki – testów immunohistochemicznych. Rozwiązanie tego problemu przedstawia dr Michał Chrobot.

W moim artykule odpowiadam na pytania: *Dlaczego w Polsce potrzebna jest definicja organizacji pacjentów i parasolowa organizacja pacjentów?*

Z żalem żegnamy Tadeusza Włodarczyka, prezesa Stowarzyszenia GLADIATOR, zasłużonego dla wsparcia pacjentów z rakiem prostaty, który pozostanie dla nas - liderów wzorem, jak pomagać innym w chorobie.

Aleksandra Rudnicka

2 OD REDAKCJI

BOHATERKA NUMERU

- 4** Trzeba żyć dalej, iść do przodu,
przebić ścianę strachu
Pacjentka Monika Smykiewicz

PRAWA PACJENTA

- 7** EUROPEJSKI KODEKS OPIEKI
ONKOLOGICZNEJ Prawo 3.
*Kamil Dolecki, prezes Stowarzyszenia
SARCOMA*

TEMAT NUMERU – DEKADA IMMUNOTERAPII W LECZENIU NOWOTWORÓW W POLSCE

- 10** Immunoterapia – aktywacja odporności
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
- 12** Dekada leczenia immunoterapią w Polsce
– zaczęło się od czerniaka
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
- 16** Immunoterapia w raku płuca
prof. dr hab. n. med. Adam Antczak
- 18** Immunoterapia w onkologii
ginekologicznej – między nadzieją
a rzeczywistością kliniczną
prof. dr hab. n. med. Lubomir Bodnar
- 20** Czy immunoterapia jest skuteczna
w leczeniu nowotworów urologicznych?
doc. Jakub Żołnierczyk
- 22** Immunoterapia w terapii
nowotworów głowy i szyi
dr n. med. Bartosz Szałowski

SPONSORZY NUMERU:



„Oli-onko Onkologia i Hematologia Dla Pacjenta”
jest dostępna w wersji cyfrowej na vlogu
www.oli-onko.pl w zakładce CZASOPISMO

- 23** Immunoterapia w nowotworach przewodu
pokarmowego – nadzieja współczesnej
onkologii
dr n. med. Paweł Potocki

- 25** Immunoterapia w leczeniu chorych
na nowotwory układu chłonnego
i krwiotwórczego
prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

- 28** Finansowanie oznaczeń
immunohistochemicznych
dr n. o zdrowiu Michał Chrobot

WSPARCIE W CHOROBI

- 29** Leczenie działań niepożądanych
immunoterapii
dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa

POŻEGNANIE

- 32** Pożegnanie Gladiatora –
Tadeusza Włodarczyka
*prezesa Stowarzyszenia Mężczyzn
z Chorobami Prostaty GLADIATOR*

ONKOLOGIA I HEMATOLOGIA PEDIATRYCZNA

- 33** Zmiana paradygmatu w terapii
złośliwych guzów mózgu
dr hab. n. med. Tomasz Tykocki

FELIETON – W POCZEKLANI

- 36** Trudna droga do zwiększenia
partycypacji organizacji pacjentów
w tworzeniu zmian w zdrowiu
red. Aleksandra Rudnicka

Wydawca ALEKSANDRIA

Redaktor naczelna Aleksandra Rudnicka

Adres wydawnictwa i redakcji: ul. Pelczyńskiego 20a/12, 01-471 Warszawa, oli-onko@oli-onko.pl

TRZEBA ŻYĆ DALEJ, IŚĆ DO PRZODU, PRZEBIĆ

Monika Smykiewicz ma 45 lat, jest mężatką, mamą 16-letniego Mateusza i 12-letniej Mai. Mieszka z rodziną w Kozienicach. Z zawodu jest księgową, pracuje w Elektrowni Kozienice. Jak mówi, zawsze była obsypana pieprzykami, ale 11 lat temu jeden z nich okazał się zmianą nowotworową. Od tego momentu w jej życiu pojawił się czerniak. Monika opowiada, jak zmieniło się wtedy jej życie, jak była leczona i jak radzi sobie z chorobą.

DZIEWCZYNA OBSYPANA PIEPRZYKAMI

Odkąd pamiętam całą jestem w pieprzykach, ale przez lata w niczym mi to nie przeszkadzało, byłam zdrowa. Od dziecka miałam pieprzyk po prawej stronie brzucha z chropowatą powierzchnią, jak skóra nosorożca. W 2014 roku, kiedy wróciliśmy z wakacji, to znamie zmieniło się przezroczystą kulkę, wypełnioną krwią i płynem. Zdziwiło mnie to, bo do tej pory nic się nie działo z moimi znamionami. Trafiłam do Pana doktora Krzysztofa Jakubowskiego, który zmianę wyciął. Wszystko odbyło się błyskawicznie.

Po trzech tygodniach pojechałam po wyniki, które okazały się dla mnie nienajlepsze. Kiedy usłyszałam, że to jest czerniak rozplakałam się i długo nie mogłam się uspokoić. **Świat się wtedy zawalił.** Chciałam jak najszybciej wyjść z gabinetu, ale lekarz powiedział, że muszę opanować emocje, ponieważ za drzwiami czeka mój syn i nie mogę mu pokazać, że stało się coś złego, bo się przestraszy, nie zrozumie, co się dzieje. Syn miał wtedy 4 lata. Zostałam skierowana do Centrum Onkologii w Warszawie do prof. Piotra Rutkowskiego.

Co ciekawe, mój mąż, który nie jest lekarzem, ale zdawał na stomatologię, jak tylko zobaczył ten zmieniony pieprzyk na moim brzuchu, zorientował się, że to nic dobrego i w tajemnicy przede mną, żeby mnie nie martwić, zaczął od razu szukać w Internecie lekarza specjalistę od czerniaków. Okazało się, że znalazł profesora Piotra Rutkowskiego i umówił mnie na wizytę. Bardzo szybko przyjęto mnie do szpitala i od razu trafiłam na stół operacyjny. Wycięto mi znamie z jeszcze większym marginesem oraz usunięto węzły chłonne. To był wrzesień 2014 r. W październiku pojechalśmy z mężem po wyniki. Okazało się, że nie ma przerzutów, wszystko jest dobrze. **Wielkie szczęście.**

A JEDNAK PRZERZUTY...

Niestety w grudniu tego samego roku wyczułam w prawej pachwinie zgrubienie i szybko udałam się do lekarza w Kozieni-

cach. Doktor zrobił USG i zaczął mnie badać. Zapytał, czy mam jakieś wrzody na wątrobie, bo on widzi, że mam 5 guzków na tym organie. Powiedziałam, że nie miałam żadnych wrzodów, a przed usunięciem znamion we wrześniu w Warszawie, Pan doktor zrobił mi USG i wątroba wtedy była czysta, bez żadnych zmian. Doktor sprawdził to w komputerze, bo nie wierzył, że we wrześniu, kiedy byłam u niego nic nie było, a 4 miesiące później miałam już 5 guzków. Okazało się, że były to przerzuty czerniaka do wątroby. **Wielki szok.**

PIERWSZE BADANIE KLINICZNE

Pojechalśmy do Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie proponowano mi badanie kliniczne. To była terapia celowana, dobrana pod kątem zmian w genach. Trafiłam pod opiekę doktor Hanny Koseły-Paterczyk. Na pierwszej wizycie Pani doktor długo i cierpliwie tłumaczyła mi na czym polega to leczenie, a ja siedziałam i płakałam. Miałam wtedy 34 lata i moje pierwsze pytanie było - *Czy dożyję czterdziestki?*

W styczniu 2015 roku, po wielu badaniach zostałam zakwalifikowana do badania klinicznego. Leczenie prowadziłam w domu, ponieważ było w formie tabletek. Przyjeżdżałam do Centrum Onkologii co 2 tygodnie na badania, i jeśli wyniki badań były dobre, dostawałam lek.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Cieszyłam się, że dostałam tę terapię celowaną, ale wkrótce pojawiły się działania niepożądane. Powiem szczerze, że skutki uboczne były straszne – wypadły mi włosy, rzęsy, brwi. Do dziś nie mam tylu brwi i rzęs ile miałam przedtem. Pojawiły się też problemy skórne – gruby naskórek na rękach, a na nogach taki, że chodzenie sprawiało ból. Musiałam co miesiąc chodzić do kosmetyczki, żeby ten naskórek usunąć. Musiałam też kupować większe buty. Pojawiła się neuropatia – nogi puchły, palce były niesprawne, wszystko mi z rąk wypadało. Chociaż brałam leki, byłam tak wysypana, że nie było wolnego miejsca na moim ciele bez pieprzyka.

Później doszły bóle mięśniowe. Niektórzy mówią, że jak mają grypę to odczuwają takie mocne bóle mięśniowe. Miało to ogromny wpływ na jakość mojego życia. Moja córka miała wtedy rok i kiedy musiałam wstać, żeby nakarmić ją w nocy, to później miałam problem z zaśnięciem, ponieważ samo położenie się na boku to był straszny ból. Kiedy byłam w pracy masowałam nogi, tak bolały, jakby ktoś je rozrywał od środka. Dodatkowo przyszedł ból szczęki, poruszanie nią, jedzenie sprawiało ból.

ŚCIANĘ STRACHU



się to pojawił się następny. **Po prostu lek przestał działać.**

IMMUNOTERAPIA – NOWA NADZIEJA

Wtedy Pani doktor Paulina Jagodzińska zaproponowała mi immunoterapię. Przy immunoterapii nie było już tak strasznych skutków ubocznych. Brałam ją od sierpnia 2017 do grudnia 2020. Od stycznia 2021 roku, zgodnie z zaleceniami Pani doktor, jestem na tzw. „wakacjach terapeutycznych”. Podczas tych „wakacji” jestem cały czas pod kontrolą lekarzy. Co trzy, cztery miesiące mam robioną tomografię w Centrum Onkologii, a później mam wizytę u Pani prof. Anny Czarneckiej.

WALKA Z GUZKAMI

Rozpoczęłam immunoterapię, uwolniłam się od działań niepożądanych, ale guzki na wątrobie nadal były. W lutym 2018 r. w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym przy ul. Banacha w Warszawie przesłam 7-godziną operację, podczas, której wycięto mi 5 guzków na wątrobie, większą część wątroby i woreczek żółciowy. **Po tej operacji została mi blizna, taki uśmieszek na brzuchu.**

ŻYCIE Z CZERNIAKIEM

Przez cały czas choroby starałam się zwyczajnie żyć, ale czasami było to trudne. Większość czasu byłam w domu na zwolnieniu. Oczywiście było też tak, że się psychicznie podłamywałam. Tym bardziej, że miałam roczną córeczkę i różne myśli przychodziły mi do głowy – *Jak to będzie za kilka lat, czy dożyję do ważnych wydarzeń w życiu moich dzieci?* Syn miał wtedy 6 lat, myślałam – *Czy*

To były działania niepożądane leku, który przyjmowałam w pierwszym badaniu klinicznym. Trwało to do lata 2017 r. W lipcu poczułam, że mam gorączkę, wszystko mnie bolało, a w tomografii okazało się, że mam przerzut, nowy guzek na wątrobie. Lekarze zdecydowali, że nie mogę dalej uczestniczyć w badaniu, bo choć wcześniejsze guzki zmniejszyły

dożyję do jego komunii? **To były wtedy moje cele.** Może dla niektórych dziwne pytania, ale dla mnie bardzo ważne.

Nie korzystałam z pomocy psychologa, sądziłam, że są bardziej potrzebujący ode mnie. Ale mam przez cały czas wsparcie ze strony mojego męża, który jest cudownym człowiekiem

i każdemu naprawdę życzę takiego wsparcia. Na rodzinę, przyjaciół też mogę liczyć, pomagają mi. Otrzymałam też duże wsparcie od koleżanek i przełożonych w pracy. Jak się dobrze czułam, szłam do pracy, a kiedy nie mogłam iść do pracy, spotykałam się ze zrozumieniem. Jestem osobą, która musi mieć kontakt z ludźmi i chcę być z ludźmi. Gdybym zamknęła się w domu ze swoimi problemami, to bym chyba nie wytrzymała. Nie ukrywam, że mam dni, momenty, kiedy jest ciężko, ale nie ma wyjścia trzeba iść dalej. Gdy byłam młodsza i oglądałam filmy, historie osób ciężko chorych, myślałam, że ja bym nie dała rady w takie sytuacji. Teraz wiem, że to nie koniec świata, że nie można się poddawać, że **można i trzeba sobie w głowie poukładać życie z chorobą.**

Poznałam osoby ze Stowarzyszenia Sarcoma, m.in. prezesa Kamila Doleckiego, z którym miałam przyjemność wziąć udział w programie w TVP2 w „Pytaniu na śniadanie”. Co roku biorę udział w ONKOBIEGU. Po operacji w 2018 r. obiecałam sobie, że pójdę na ten bieg, choćbym przeszła tylko parę metrów, ale muszę. Od tego czasu jestem na tym wydarzeniu co roku. Najpierw uczestniczyłam sama, później z dziećmi, a teraz ze znajomymi, którzy też przyjeżdżają i sobie nie wyobrażają, żeby nie być na ONKOBIEGU.

DZIECI A CHOROBA

Teraz dzieci wiedzą, że chorowałam, że jestem cały czas pod opieką lekarzy i jeżdżę na wizyty do szpitala. Kiedy zachorowałam, dzieci były małe. Moja córeczka miała rok, a synek miał 4 lata. Wtedy nie było takiej możliwości, żebym powiedziała im o tym, że jestem chora.

Czasami mam takie poczucie, jakby było mnie za mało dla nich, bo wiele czasu spędzałam w szpitalach, na badaniach, wizytach, na operacjach. Jeździłam, co dwa, trzy tygodnie na leczenie. Mam troszkę wyrzuty sumienia, ponieważ z jednej strony robiłam wszystko, żeby dla nich wyzdrowieć, a z drugiej strony uciekał nam wspólny czas. **Tych miesięcy, lat nie da się już cofnąć.**

Do momentu zachorowania byłam z synem, a później z córeczką cały czas. W pamięci pozostała mi sytuacja, kiedy byłam w szpitalu na Banacha, wtedy syn normalnie ze mną rozmawiał przez telefon, córka natomiast nie chciała ze mną rozmawiać. Tłumaczyłam sobie, że jest mała i nie rozumie. Po powrocie do domu, nie chciała do mnie podejść przez 2 dni. **To było dla mnie straszne, najgorsze co mogło się wydarzyć.**

KOLEJNY NOWOTWÓR

Rok 2024 znów okazał się trudny. Był on związany z podejrzeniem nowotworu krwi. Skierowano mnie do hematologa, wykonano szereg badań. Zrobiono mi biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, wynik badania nie dał rozstrzygającej diagnozy. Najważniejsze jest to, że nie ma przerzutów jeśli chodzi o czerniaka.

Badania znowu powtórzono i po otrzymaniu wyników lekarz podjął decyzję, żeby wykonać badania genetyczne, na które skierowano mnie do szpitala. Było to w tym roku, przed feriami. Zrobiono mi też kolejną biopsję. Na szczęście wyniki wyszły dobrze, ale na granicy normy. Jestem teraz pod kontrolą hematologiczną. **Na ostatniej wizycie – na szczęście – wyniki morfologii były dobre. Teraz w lipcu następna wizyta kontrolna.**

TRZEBA PRZEBIĆ ŚCIANĘ STRACHU

Kiedy dowiedziałam się o biopsji, to gdzieś z tyłu głowy, w podświadomości pojawiła się myśl, że jadąc do Centrum Onkologii na badania czy na kontrolę, zawsze pacjenci mają obawy, że wyniki badań mogą być złe, że może pojawić się coś nowego. Jednak nie sądziłam, że to nastąpi. Podejrzanie kolejnej choroby, sprawiło, że wakacje były straszne. Tak się tym wystraszyłam, że nie chciałam nigdzie wychodzić. Kiedy znajomi dzwonili, to zawsze coś wymyślałam. Byłam w bardzo złym stanie psychicznym. Doszłam do ściany i poczułam, że już się nie mogę cofnąć, a do przodu też nie mogę iść. Byłam jak w pułapce, przerażona. Powiedziałam sobie – **Trzeba żyć dalej, iść do przodu, przebić ścianę strachu, nie martwić się na zapas.** Choć nie jest to takie proste, jak się komuś wydaje, ale nie ma innego wyjścia. Powoli, powoli pokonałam strach.

Teraz, na razie odpukać jest dobrze. Wyniki tomografii są dobre. Natomiast muszę systematycznie badać znamiona. Co pół roku jestem u dermatologa. Dzisiaj też właśnie byłam na wizycie i wyszłam z gabinetu nie do końca spokojna, bo myślałam, że przyjadę i wszystko będzie w porządku, a mam 2 znamiona do obserwacji i 2 do wycięcia. W lipcu tego roku czeka mnie zabieg wycięcia znamion.

To jest mój plan na teraz. Co przyniesie przyszłość tego nie wie nikt... Badajcie się i dbajcie o siebie i swoje zdrowie.

EUROPEJSKI KODEKS OPIEKI ONKOLOGICZNEJ

Prawo 3. JAKOŚĆ, WIEDZA I EFEKTY

Kontynuujemy nasz cykl artykułów o prawach chorych na nowotwory zawartych w Europejskim Kodeksie Opieki Onkologicznej. W tym numerze omawiamy trzecie punkt EK00 dotyczący prawa dostępu chorego do informacji o jakości, bezpieczeństwie, poziomie specjalistycznej wiedzy oraz wynikach leczenia ośrodka, w którym prowadzi on terapię. O wypowiedź na ten temat poprosiliśmy Kamila Doleckiego, prezesa Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki SARCOMA. Przytaczamy także dane z ankiet o EKKO przeprowadzonych wśród pacjentów i ekspertów na temat tego prawa.

3.JAKOŚĆ, WIEDZA I EFEKTY: Masz prawo do informacji na temat jakości i bezpieczeństwa opieki, poziomu wiedzy i wyników leczenia Twojej choroby w ośrodku, w którym się leczysz.

- Czy opiekujący się mną zespół posiada wystarczająco specjalistyczną wiedzę, aby udzielić mi najlepszej porady i wskazać najlepsze dostępne dla mnie sposoby leczenia?
- Czy opiekujący się mną zespół ma doświadczenie w leczeniu nowotworu, na który choruję?
- Czy opiekujący się mną zespół posiada bazę własnych wyników klinicznych, które mogę zobaczyć w zanonimizowanej formie i porównać z wynikami osiąganymi w podobnych ośrodkach?

WYNIKI ANKIETY WDRAŻALNOŚCI EUROPEJSKIEGO KODEKSU OPIEKI ONKOLOGICZNEJ PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD EKSPERTÓW DOTYCZĄCE 3. PUNKTU – JAKOŚĆ, WIEDZA, EFEKTY

W ankiecie przeprowadzonej przez Polską Ligę Wali z Rakiem wzięło **222 respondentów, członków medycznych towarzystw**. Uczestnicy ankiety oceniając to prawo **w skali od 1 do 5** uznali je za średnio trudne do wdrożenia. Średnia ocen wyniosła **3,22**.



25 z pośród ankietowanych osób (11,3%) uznało to prawo za bardzo trudne do wdrożenia, 34 (15,3%) za trudne, 65 (28,8%) za średnio trudne, 65 (29,3%) za łatwe, a 34 (15,3%) za bardzo łatwe do wprowadzenia.

Respondenci podzieli się też swoimi refleksjami na temat wdrażalności 3. punktu EK00:

- Wyniki leczenia choroby w ośrodku – to kłopotliwe, ponieważ lepsze wyniki leczenia będą mieć ośrodki, które dyskwalifikują z leczenia trudne przypadki lub mocno obciążonych pacjentów. Gradacja ośrodków na podstawie wyników ich leczenia będzie prowadziła do częstszego odrzucania najpoważniej chorych (jak np. w prywatnych ośrodkach chirurgicznych).
- Dopóki ośrodki nie będą zmuszone do przedstawiania oficjalnych raportów dotyczących ilości i jakości przeprowadzanych w nich procedur medycznych warunki nie do spełnienia. Każdy ośrodek powinien publikować swoje wyniki leczenia.
- Wdrożenie KSO to umożliwi – odroczenie tego procesu utrudnia sytuację pacjenta.
- Jest to bardzo łatwe do wdrożenia w ośrodkach posiadających certyfikat BCU.

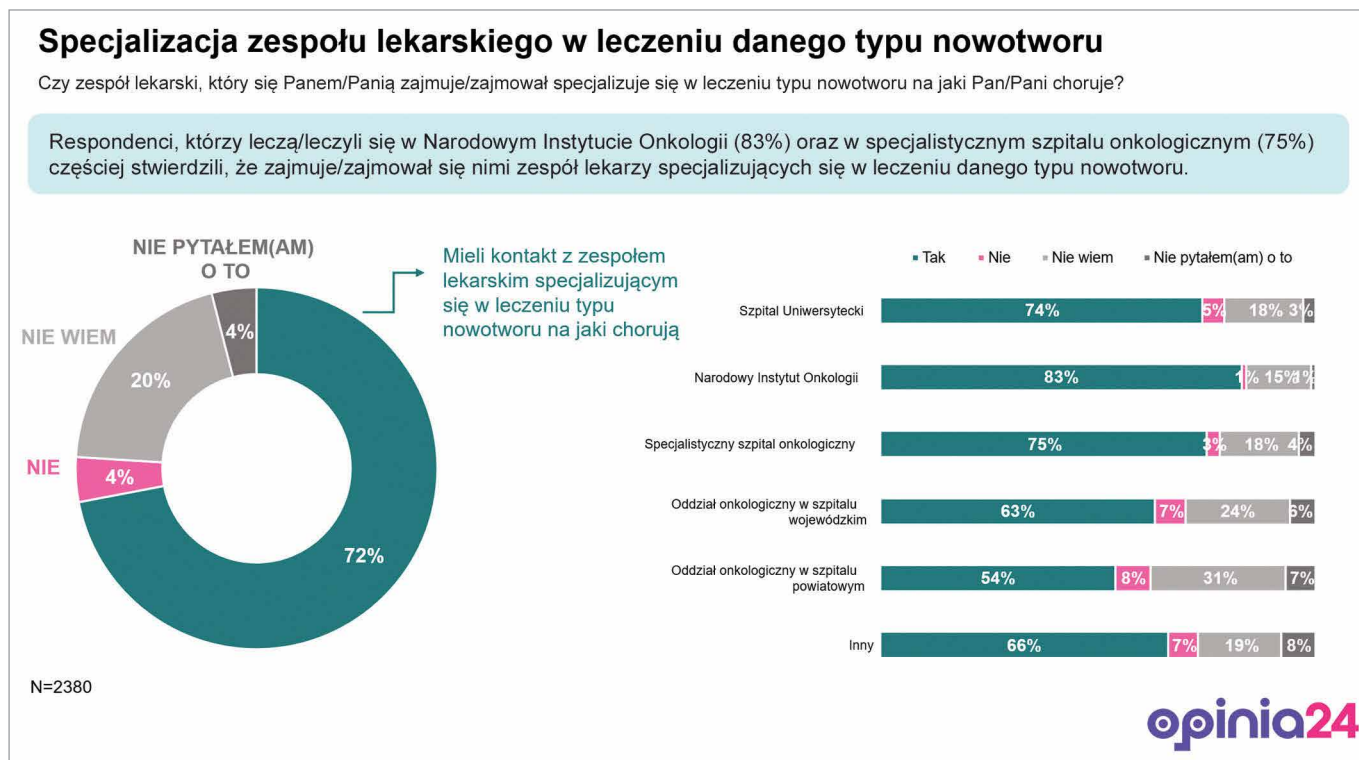
WYNIKI ANKIETY NA TEMAT EUROPEJSKIEGO KODEKSU OPIEKI ONKOLOGICZNEJ PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD PACJENTÓW DOTYCZĄCE 3. PUNKTU – JAKOŚĆ, WIEDZA, EFEKTY

Na pytanie – **Czy ma/miało kontakt z zespołem lekarskim specjalizującym się w leczeniu nowotworu, na który chorują?** Niespełna trzy czwarte badanych (72%) odpowiedziało, że ma/miało kontakt z zespołem lekarskim specjalizującym się w leczeniu nowotworu, na który chorują.

Wynik ten można uznać za zadowalający, biorąc pod uwagę, że tylko 4% ankietowanych odpowiedziało, że NIE a 4% nie pytało o to.

Niepokojące jest to, że **20%** respondentów odpowiedziało na to pytanie – **Nie wiem** – co sugeruje, że pacjenci nie mają wiedzy na temat tego, iż powinni być leczeni przez zespół specjalistów lub ocenili opiekujący się nimi zespół jako niespecjalistyczny.

Ankietowani, którzy leczą/leczyli się w Narodowym Instytucie Onkologii (83%) oraz w specjalistycznym szpitalu onkologicznym (75%) lub uniwersyteckim szpitalu (74%), częściej stwierdzali, że zajmuje/zajmował się nimi zespół lekarzy specjalizujących się w leczeniu danego typu nowotworu.





Kamil Dolecki
prezes Stowarzyszenia
Pomocy Chorym na Mięsaki
i Czerniaki Sarcoma

W odpowiedzi na pytania Europejskiego Kodeksu Opieki Onkologicznej w kontekście leczenia mięsaków oraz nowotworów skóry, takich jak czerniak, chciałbym podzielić się doświadczeniem wynikającym z wieloletniej współpracy z referencyjnymi ośrodkami w Polsce – Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz Instytutem Matki i Dziecka w Warszawie.

1. Czy opiekujący się mną zespół posiada wystarczająco specjalistyczną wiedzę, aby udzielić mi najlepszej porady i wskazać najlepsze dostępne dla mnie sposoby leczenia?

Zdecydowanie tak. Zespoły medyczne zajmujące się mięsakami i nowotworami skóry w ośrodkach, z którymi współpracuję jako prezes Stowarzyszenia Sarcoma, to eksperci – nie tylko w skali kraju, ale również w skali międzynarodowej. Są to zespoły wielospecjalistyczne, składające się z onkologów klinicznych, chirurgów onkologicznych, patologów, radioterapeutów, dermatologów oraz specjalistów diagnostyki molekularnej, którzy wspólnie podejmują decyzje terapeutyczne, bazując na najnowszych światowych wytycznych i dowodach naukowych.

Szczególnie w przypadku mięsaków, które są nowotworami rzadkimi, bardzo zróżnicowanymi i trudnymi diagnostycznie – specjalistyczna wiedza i doświadczenie zespołu mają kluczowe znaczenie. Dzięki koncentracji takich przypadków w ośrodkach referencyjnych, lekarze mają nieporównywalnie większe doświadczenie niż zespoły w placówkach ogólnych. Co więcej, wielu z tych specjalistów aktywnie uczestniczy w międzynarodowych badaniach klinicznych, co daje im dostęp do najnowocześniejszych metod leczenia jeszcze przed ich oficjalnym wprowadzeniem do rutynowej praktyki.

2. Czy opiekujący się mną zespół ma doświadczenie w leczeniu nowotworu, na który choruję?

Zarówno w przypadku czerniaków, jak i mięsaków, leczenie prowadzone jest w ośrodkach, które posiadają długoletnie i udokumentowane doświadczenie kliniczne. Ośrodki te są często jedynymi w kraju lub w regionie, które realizują kom-

pleksową opiekę nad pacjentami z takimi nowotworami – od rozpoznania, przez leczenie skojarzone (chirurgia, radioterapia, immunoterapia, chemioterapia), po opiekę wspierającą i psychoonkologiczną.

Dzięki dużej liczbie pacjentów trafiających do tych placówek, zespoły te zdobyły ogromne doświadczenie praktyczne – również w leczeniu trudnych, zaawansowanych lub nawrotowych przypadków. To właśnie w takich ośrodkach stosuje się nowoczesne techniki diagnostyczne, terapie celowane i immunoterapię – często w ramach programów lekowych lub badań klinicznych.

Warto też zaznaczyć, że zespoły w tych ośrodkach regularnie współpracują z zagranicznymi partnerami i instytucjami naukowymi, co pozwala im wymieniać się wiedzą i doświadczeniem.

3. Czy opiekujący się mną zespół posiada bazę własnych wyników klinicznych, które mogę zobaczyć w zanonimizowanej formie i porównać z wynikami osiąganymi w podobnych ośrodkach?

Tak – najlepsze ośrodki onkologiczne w Polsce prowadzą wewnętrzne bazy danych oraz rejestry pacjentów z mięsakami i nowotworami skóry. Te dane są wykorzystywane nie tylko do analiz jakości leczenia, ale także do publikacji naukowych i prezentacji wyników na międzynarodowych konferencjach. Dla pacjenta jest to istotne, ponieważ może mieć pewność, że leczenie, które otrzymuje, nie odbiega od światowych standardów, a w wielu przypadkach je wyznacza.

Dostęp do zanonimizowanych danych, porównań wyników leczenia z innymi ośrodkami (zarówno w kraju, jak i zagranicą), a także do standardów postępowania medycznego jest coraz bardziej transparentny – również dzięki zaangażowaniu instytucji certyfikujących jakość i stowarzyszeń pacjentów, które domagają się takiej jawności.

PODSUMOWUJĄC

Pacjent trafiający do referencyjnego ośrodka leczenia mięsaków i nowotworów skóry ma pełne prawo – i realną możliwość – zapoznać się z efektami leczenia danego zespołu, co wzmacnia zaufanie i poczucie bezpieczeństwa.

Muszę też podkreślić, że mam świadomość, iż placówki z którymi współpracuję mają status referencyjnego ośrodka, ale że nie we wszystkich szpitalach, czy oddziałach onkologicznych 3. prawo EKO jest realizowane.

IMMUNOTERAPIA – AKTYWACJA ODPORNOŚCI

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wyjaśnia, jak działa immunoterapia, informuje w jakich nowotworach jest stosowana i jaka jest jej skuteczność oraz wskazuje na możliwość ponownego zastosowania immunoterapii u pacjentów wcześniej leczonych tą metodą.



MECHANIZM DZIAŁANIA IMMUNOTERAPII

Immunoterapia to leczenie przeciwnowotworowe aktywujące układ odpornościowy pacjenta onkologicznego. Swoista odporność organizmu zależy od współdziałania komórek i receptorów odpowiedzialnych za specyficzne rozpoznawanie obcych antygenów. Antygenami są substancje powodujące powstawanie przeciwciał, które zwalczają obce substancje. Antygenami mogą być zewnątrzpo pochodne patogeny (np. bakterie lub wirusy) lub nieprawidłowe komórki własne organizmu (np. zmienione nowotworowo).

Obce antygeny są prezentowane limfocytom T, które są komórkami odpowiedzialnymi za niszczenie obcych substancji. Limfocyty T otrzymują sygnały pobudzające lub hamujące z tzw. immunologicznych punktów kontrolnych. Pobudzenie skutkuje niszczeniem obcych antygenów, a w następstwie hamowania odpowiedź immunologiczna – w tym przeciwnowotworowa – słabnie.

NAGRODA NOBLA ZA Koncepcję „ZWOLNIENIA HAMULCA”

Odkrycie znaczenia immunologicznych punktów kontrolnych, których blokowanie powoduje zwiększenie przeciwnowotworowej aktywności limfocytów i niszczenie komórek nowotworowych zawdzięczamy, między innymi dwóm uczonym: Amerykaninowi Jamesowi P. Allisonowi i Japończykowi Tasuku Honjo, którzy otrzymali w 2018 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Obaj stworzyli koncepcję „zwolnienia hamulca” blokującego limfocyty T przez przeciwciała anty-PD1 i anty-CTLA4. Wspomniane przeciwciała są obecnie coraz szerzej wykorzystywane w klinicznej praktyce u chorych na nowotwory.

OBECNE MOŻLIWOŚCI STOSOWANIA IMMUNOTERAPII

Immunoterapia samodzielna lub skojarzona z chemioterapią z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jest obecnie stosowana w bardzo wielu nowotworach.

Immunoterapia jest stosowana podczas leczenia chorych na zaawansowane nowotwory oraz w postaci leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego w nowotworach leczonych radykalnie podczas postępowania okołoperacyjnego lub konsolidującego po radiochemioterapii.

SKUTECZNOŚĆ IMMUNOTERAPII

Immunoterapia stosowana u chorych wybranych pod względem charakterystyki molekularnej (ekspresja PD-L1) jest skuteczniejsza od chemioterapii.

Zastosowanie immunoterapii nie powoduje zwykle natychmiastowego efektu cytoredukcyjnego i redukcji wymiarów zmian, ale odpowiedzi, choć są uzyskiwane nieco później, są bardziej trwałe.

Skojarzenie immunoterapii z chemioterapią zwiększa – teoretycznie – aktywność leczenia w związku z uwalnianiem „neoantygenów”, ale immunochemioterapia jest niewątpliwie bardziej toksyczna. Istotne jest odpowiednie postępowanie wspomagające podczas stosowania immunoterapii, a przede wszystkim wczesne wykrywanie powikłań i odpowiednie ich leczenie. Powikłania immunoterapii są odmienne od znanych podczas chemioterapii.

IMMUNOTERAPIA W PROGRAMACH LEKOWYCH

Liczba programów lekowych – finansowanych w Polsce ze środków publicznych – zwiększa się, co dotyczy również programów zawierających immunoterapię.

Obecnie, w przypadku nowotworów litych, immunoterapia znajduje się w programach:

- B.4. rak jelita grubego
- B.5. rak wątrobowokomórkowy
- B.6. rak płuca i międzybłoniak opłucnej
- B.9. rak piersi
- B.10. rak nerki
- B.52. rak płaskonabłonkowy nowotworów głowy i szyi
- B.58. rak przełyku i żołądka
- B.59. czerniak
- B.117. rak z komórek Merkla
- B.125. rak kolczystokomórkowy skóry
- B.141. rak urotelialny

KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA IMMUNOTERAPII

Wartość immunoterapii w nowotworach litych jest znacząca. Przykładem jest **skuteczność immunoterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, co dotyczy przypadków z dużą niestabilnością mikrosatelitarną lub upośledzeniem naprawy niesparowanych zasad**. Zastosowanie immunoterapii podczas leczenia drugiej lub kolejnej linii powoduje odpowiedzi obiektywne u 40-50% chorych, a u niemal 80% chorych odpowiedzi utrzymują się dłużej niż 6 miesięcy.

Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym **jest obecnie standardem leczenia I linii chorych na raka wątrobowokomórkowego** z odsetkiem odpowiedzi u około 30% osób.

Program lekowy w nowotworach klatki piersiowej zawiera największą liczbę opcji z udziałem immunoterapii stosowanej w postępowaniu radykalnym i paliatywnym. Przykładem zastosowania immunoterapii w postępowaniu radykalnym jest leczenie okołoperacyjne i pooperacyjne oraz konsolidujące po radiochemioterapii. Korzyści są znaczne – np. zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego o 10% po stosowaniu konsolidującej immunoterapii lub zmniejszenie ryzyka nawrotu o ponad 30% po okołoperacyjnym leczeniu.

W przypadku tzw. potrójnie ujemnego raka piersi (około 20% wszystkich przypadków) immunoterapia ma zastosowanie i jest finansowana w leczeniu chorych z zaawansowanym nowotworem oraz w wczesnym stadium choroby. Immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią stosowana okołoperacyjnie zwiększa o kilkanaście procent wskaźnik całkowitych

odpowiedzi po zastosowaniu przedoperacyjnego leczenia oraz poprawia o kilkanaście procent wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

Immunoterapia w raku nerkowokomórkowym ma – podobnie do raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca – zastosowanie w postępowaniu paliatywnym w stadium zaawansowanym oraz podczas adjuwantowego leczenia po nefrektomii. Oba wskazania są uwzględnione w programie lekowym. Schematy podwójnej immunoterapii oraz immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym przynoszą znamienne korzyści u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grup pośredniego i niekorzystnego rokowania podczas I linii leczenia z redukcją ryzyka zgonu – odpowiednio – o 34% oraz 40%. W przypadku adjuwantowej immunoterapii po nefrektomii możliwe jest zmniejszenie ryzyka nawrotu lub zgonu o 37%.

Chorzy na inne – nie wymienione wcześniej – nowotwory również są beneficjentami immunoterapii. Ewolucja możliwości przeciwnowotworowej immunoterapii przyczynia się do poprawienia rokowania tych pacjentów.

PONOWNE PODANIE IMMUNOTERAPII, CZY JEST MOŻLIWE?

Należy bezwzględnie rozważyć racjonalne zasady ponownego wykorzystywania immunoterapii, co dotyczy przynajmniej kilku nowotworów, np. raka nerkowokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca oraz czerniaka. Przesłanki teoretyczne i obserwacje uzyskane w klinicznej praktyce – w tym prospektywne badania z randomizacją – pozwalają przygotować rozwiązania z zakresu ponownego wykorzystywania immunoterapii.

Wartość ponownego zastosowania immunoterapii może być użyteczna u chorych z odpowiedzią na pierwsze leczenie, która utrzymuje się długo i jednocześnie ma ograniczone wykorzystanie z uwagi na ryzyko występowania niepożądanych działań. Konieczne jest wiarygodne zdefiniowanie czasu „wolnego od leczenia” i wskazanie podgrup chorych z największymi szansami uzyskania korzyści z wykorzystaniem wskaźników klinicznych (np. stan sprawności lub stopień toksyczności podczas pierwszego leczenia).

PODSUMOWANIE

Konieczne jest udzielenie odpowiedzi na 2 pytania:
po pierwsze – kto może być beneficjentem ponownej immunoterapii?;
po drugie – po jakim czasie można rozważyć ponowną immunoterapię.

DEKADA LECZENIA IMMUNOTERAPIĄ W POLSCE, ZACZĘŁO SIĘ OD CZERNIAKA

Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski, kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków oraz pełnomocnik dyrektora ds. Narodowej Strategii Onkologicznej i Badań Klinicznych Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Profesor pełni również funkcje: przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej i przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.



Zespół Profesora Piotra Rutkowskiego ponad 10 lat temu rozpoczął jako pierwszy leczenie immunoterapią pacjentów onkologicznych w Polsce, byli to chorzy na czerniaka. Profesor przedstawia sukcesy tej metody leczenia w naszym kraju i perspektywy jej rozwoju na świecie związane z pierwszymi szczepionkami na czerniaka.

SUKCES LECZENIA CZERNIAKA W OSTATNICH LATACH

W badaniach klinicznych immunoterapia weszła w Polskę w czerniaku 17 lat temu, a w 2023 roku zrefundowano *ipilimumab* dla pacjentów z czerniakiem. Dziesięć lat temu do polskiej onkologii weszła immunoterapia. Pierwszymi pacjentami, którzy ją otrzymali, byli chorzy z czerniakiem. Wiązano z nią duże nadzieje i po dekadzie możemy powiedzieć, że spełniła ona oczekiwania lekarzy i pacjentów. **Przeżycia chorych, którzy mieli przerzutowego czerniaka 10, 15 lat temu były na poziomie 3-4% po pięciu latach od rozpoczęcia leczenia. Obecnie wyniki badań klinicznych są na poziomie 40- 50% przeżyć pięcioletnich i około 40% w rzeczywistych warunkach, a podkreślimy, że leczymy pacjentów z czerniakiem we wszystkich stadiach zaawansowania.**

Efekty leczenia dla wszystkich naszych pacjentów w Polsce z czerniakiem z przerzutami poprawiły się w ciągu ostatnich ośmiu lat o ponad 20%. To wynika z dwóch rzeczy – profilaktyki i leczenia, w tym właśnie zastosowania immunoterapii.

Obecnie odczuwamy efekty konsekwentnie prowadzonej edukacji na temat tego nowotworu, m.in. przez Akademię Czerniaka. Dzięki tej edukacji więcej osób zwraca uwagę na swoje zmiany na skórze i u większej liczby chorych rozpoznajemy ten groźny nowotwór we wczesnym stadium. W dużej

mierze jest to też efekt poprawy wyników leczenia chorych na zaawansowane czerniaki i to zarówno te z przerzutami nieoperacyjnymi, jak i operacyjnym.

Wyniki 10-letniej obserwacji leczenia pacjentów z czerniakiem w naszej klinice pokazały, że wprowadzenie leczenia uzupełniającego i leczenia systemowego immunoterapią u chorych na czerniaka w stopniu trzecim, czyli z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, spowodowało, że leczenie to poprawiło się o jeden stopień, czyli jego efekty w trzecim stopniu zaawansowania choroby są takie same, jak w stopniu drugim.

SPOSOBY LECZENIA IMMUNOTERAPIĄ

Jeszcze 10 lat temu mówiliśmy o pojedynczych sposobach leczenia za pomocą immunoterapii. **W tej chwili mamy trzy rodzaje leków stosowanych w immunoterapii i te trzy rodzaje leków można też kojarzyć ze sobą.**

Pierwszym wprowadzony immunoterapeutyką był *ipilimumab*, który działał bardzo szeroko na limfocyty odblokowując je, ale też w związku z tym był bardzo toksyczny. To było leczenie anty-CD4. Później wprowadzono leczenie dużo bardziej swoiste na poziomie limfocytów, które już zapoznały się z nowotworem, to były leki anty-P-D1 (*niwolumab, pembrolizumab*). Następnym krokiem było połączenie tych dwóch substancji, czyli skojarzenie dwóch mechanizmów leczenia i to cały czas jest najskuteczniejsze leczenie, które w Polsce jest dostępne od ponad pięciu lat w programie lekowym B.59.

W tej chwili wiemy, że dla chorych szczególnie źle rokujących z przerzutami choćby do ośrodkowego układu nerwowego nie ma innego skuteczniejszego sposobu leczenia.

Już setki pacjentów otrzymało to leczenie w Polsce. Ostatnio do refundacji wszedł lek *relatlimab* stosowany w skojarzeniu z *niwolumabem*. Blokada LAG-3 potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji. *Niwolumab* skojarzony z *relatlimabem* jest wskazany dla chorych z czerniakiem rozsianym, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania terapii skojarzonej *niwolumabem* z *ipilimumabem*, a także dla pacjentów pediatricznych, którzy po raz pierwszy mogą skorzystać z tej skutecznej immunoterapii.

IMMUNOTERAPIA W LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM CZERNIAKA

Kolejny etapem rozwoju immunoterapii była możliwość zastosowania leczenia – które było prowadzone tylko u chorych z przerzutowym czerniakiem – na wcześniejszym etapie choroby, czyli w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym). Najpierw stosowaliśmy je po wycięciu przerzutów do węzłów chłonnych, żeby zapobiegać nawrotom choroby, ponieważ wiedzieliśmy, że nawet u 70% chorych, którzy mieli wycięcie węzłów chłonnych nastąpi nawrót choroby po samej chirurgii.

Podanie dodatkowo leków właśnie głównie z grupy immunoterapii, ale też leczenia celowanego, w przypadku obecności specyficznej mutacji, powoduje, że możemy doprowadzić do zmniejszenia ryzyka nawrotu o 20-25%, czyli bardzo dużo. Takie leczenie uzupełniające obecnie jest już standardem.

Przenieśliśmy też leczenie uzupełniające na jeszcze wcześniejsze etap, tzw. grubych czerniaków bez przerzutów do węzłów chłonnych, jest to stopień IIB i IIC choroby. W tej sytuacji klinicznej zastosowanie immunoterapii również okazało się bardzo skutecznym sposobem leczenia.

Okazało się, że w stopniu IIB, IIC choroby udało się zmniejszyć ryzyko jej nawrotu o kolejne 10-15%. To jest następny etap zapobiegania przejścia czerniaka w chorobę przerzutową, nie operacyjną.

W tej chwili wiemy, że również w przypadku przerzutów klinicznych do węzłów chłonnych, zastosowanie leczenia przedoperacyjnego (leczenie neoadjuwantowe) poprawia dalej wyniki i umożliwia kontrolę choroby oraz brak przerzutów odległych do około 80%. Czyli zwiększyliśmy z 40 do 60% efektywność leczenia operacyjnego poprzez leczenie adjuwantowe i o kolejne 20% przez leczenie neoadjuwantowe.

Podanie pacjentom z czerniakiem z klinicznymi przerzutami do węzłów chłonnych dwóch cykli immunoterapii przed operacją, zwiększa wyleczenia w tej grupie chorych do około 80%.

SPERSONALIZOWANE SZCZEPIONKI DLA CHORYCH NA CZERNIAKA

To nie koniec, następne kroki są przed nami, jeżeli chodzi o zastosowanie immunoterapii w leczeniu czerniaka. Niedawno zakończyła się rekrutacja do badania klinicznego na spersonalizowaną szczepionkę dla chorych na czerniaka, żeby jeszcze skuteczniej zapobiegać nawrotowi choroby. Na czym polega ta metoda leczenia? U chorych, którzy mieli wycięty przerzut do węzła chłonного wyizolowano materiał do badania czerniaka. Był on oceniony molekularnie i znaleziono w nim specyficzne fragmenty czerniaka, które my nazywamy neoantygenami. Okazuje się, że te antygeny można zamienić w mRNA i oddać je z powrotem organizmowi jako szczepionkę. Podobna szczepionka mRNA była stosowana na COVID, wtedy zrobiono szczepionkę tylko przeciwko jednemu fragmentowi Covid – białku kolca.

W czerniaku połączenie szczepionki mRNA uzyskanej z antygenów guza chorego z klasyczną immunoterapią anty-PD-1 daje szansę na to, że około 90% chorych leczonych tą metodą nie będzie miało przerzutów. To jest fenomenalne rozwiązanie, pozwalające na stymulowanie układu immunologicznego przeciwko czerniakowi indywidualnego pacjenta.

To jest obiecująca metoda leczenia nie tylko dla czerniaka, ale otwierająca drogi leczenia dla wielu innych nowotworów. W tej chwili pojawiają się jeszcze inne sposoby stymulowania układu immunologicznego czy przełamywania oporności. **Jednym z nich jest również podanie takiego zastrzyku z komórek układu immunologicznego pacjenta, które są wyizolowane z guza. Nazywamy TILs-ami.** Pierwsza rejestracja tej metody już pojawiła się w Stanach Zjednoczonych.

W przypadku tej metody izolujemy limfocyty z czerniaka przerzutowego – nie każdy się do tego nadaje – następnie po ich namnożeniu podajemy chemioterapię, która niszczy własne limfocyty T naszego organizmu. Wtedy podajemy na ich miejsce jednorazowo limfocyty, które nauczyły się swojego czerniaka. Okazuje się, że to działa u 1/4 chorych. Jedno takie podanie powoduje prawdopodobnie trwałe wyleczenie choroby. Leczenie jest stosowane już po standardowej terapii.

Staramy się, żeby polscy pacjenci mieli dostęp do tej metody. Oczywiście wiąże się to ogromnymi kosztami. Sama immunoterapia standardowa staje się coraz tańsza, za to immunoterapia niestandardowa, jak właśnie ta opracowana w Stanach Zjednoczonych, kosztuje ponad milion złotych.

Będzie to bardzo skomplikowany proces, żeby uzyskać dostęp do tej terapii, żebyśmy mogli ją produkować w swoich laboratoriach. Narodowy Instytut Onkologii pracuje nad tym obecnie.

ORGANIZACJA LECZENIA PACJENTÓW Z CZERNIAKIEM

Poza dostępem do innowacyjnych terapii, liczy się też organizacja pracy.

Wjeście immunoterapii dekadę temu wiązało się z powstaniem ośrodków referencyjnych, które się uczyły tej nowej terapii, a zwłaszcza zarządzania jej działaniami niepożądanymi. W tej chwili jest ich wystarczająca liczba. Mamy trzydzieści dziewięć ośrodków, które mają dostęp do immunoterapii w czerniaku. Średnio po dwa w województwie.

Teraz to już nie jest taka trudna terapia. Pamiętajmy, że czerniak nie jest rzadkim nowotworem. Choruje na niego ponad 4,5 tysiąca ludzi rocznie w Polsce, z czego około 1400 chorych ma rozpoznany czerniak w stadium zaawansowanym. W związku z tym ten podział na kilkudziesięciu pacjentów rocznie w ramach leczenia w jednym w ośrodku okazał się bardzo korzystny dla jakości i dostępności leczenia. Wszystkie te referencyjne ośrodki onkologiczne nauczyły się już leczenia czerniaka za pomocą immunoterapii. To jest już dobry standard.

Co więcej, my mamy aplikację, która służy zarządzaniu powikłaniami immunoterapii przez lekarzy, nie tylko onkologów, ale też lekarzy POZ, lekarzy medycyny paliatywnej i innych specjalizacji. Powstaje też taka aplikacja dla pacjentów. W związku z tym tak naprawdę z punktu widzenia nas,

LISTA OŚRODKÓW Z ZAKONTRAKTOWANYM PROGRAMEM LEKOWYM B.59 LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH

WOJ. DOLNOŚLĄSKIE

- Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
- Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kottliny Jeleniogórskiej, Jelenia Góra

WOJ. KUJAWSKO-POMORSKIE

- Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy
- Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego, Grudziądz

WOJ. LUBELSKIE

- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, Lublin
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
- Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

WOJ. LUBUSKIE

- Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Sp. z o.o.
- Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o.

WOJ. ŁÓDZKIE

- Nu-Med Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej Tomaszów Mazowiecki Sp. z o.o.
- Salve Medica, Łódź
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi
- Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

WOJ. MAŁOPOLSKIE

- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki, Kraków
- Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.
- Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie

WOJ. MAZOWIECKIE

- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
- Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
- Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie
- Radomskie Centrum Onkologii im. Bohaterów Radomskiego Czerwca '76, Radom

WOJ. OPOLSKIE

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej – Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego

WOJ. PODKARPACKIE

- Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
- Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza

WOJ. PODLASKIE

- Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Białystok

WOJ. POMORSKIE

- Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o., Gdańsk
- Szpitale Pomorskie Sp. z o.o., Gdynia
- Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

WOJ. ŚLĄSKI

- Beskidzkie Centrum Onkologii-Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach

WOJ. ŚWIĘTOKRZYSKIE

- Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach

WOJ. WARMIŃSKO-MAZURSKIE

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
- Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu

WOJ. WIELKOPOLSKIE

- Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Poznań

WOJ. ZACHODNIOPOMORSKIE

- Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Koszalinie
- Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin

onkologów, to jest normalne leczenie. Co prawda pojawiają się coraz to nowe wyzwania, np. leczenie immunoterapią skojarzoną, ponieważ wymaga ona zespołów, które muszą mieć duże doświadczenie, muszą mieć koordynatorów. Teraz w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej koordynatorzy pojawili się na poziomie ośrodków onkologicznych i stanowią istotną pomoc dla pacjentów.

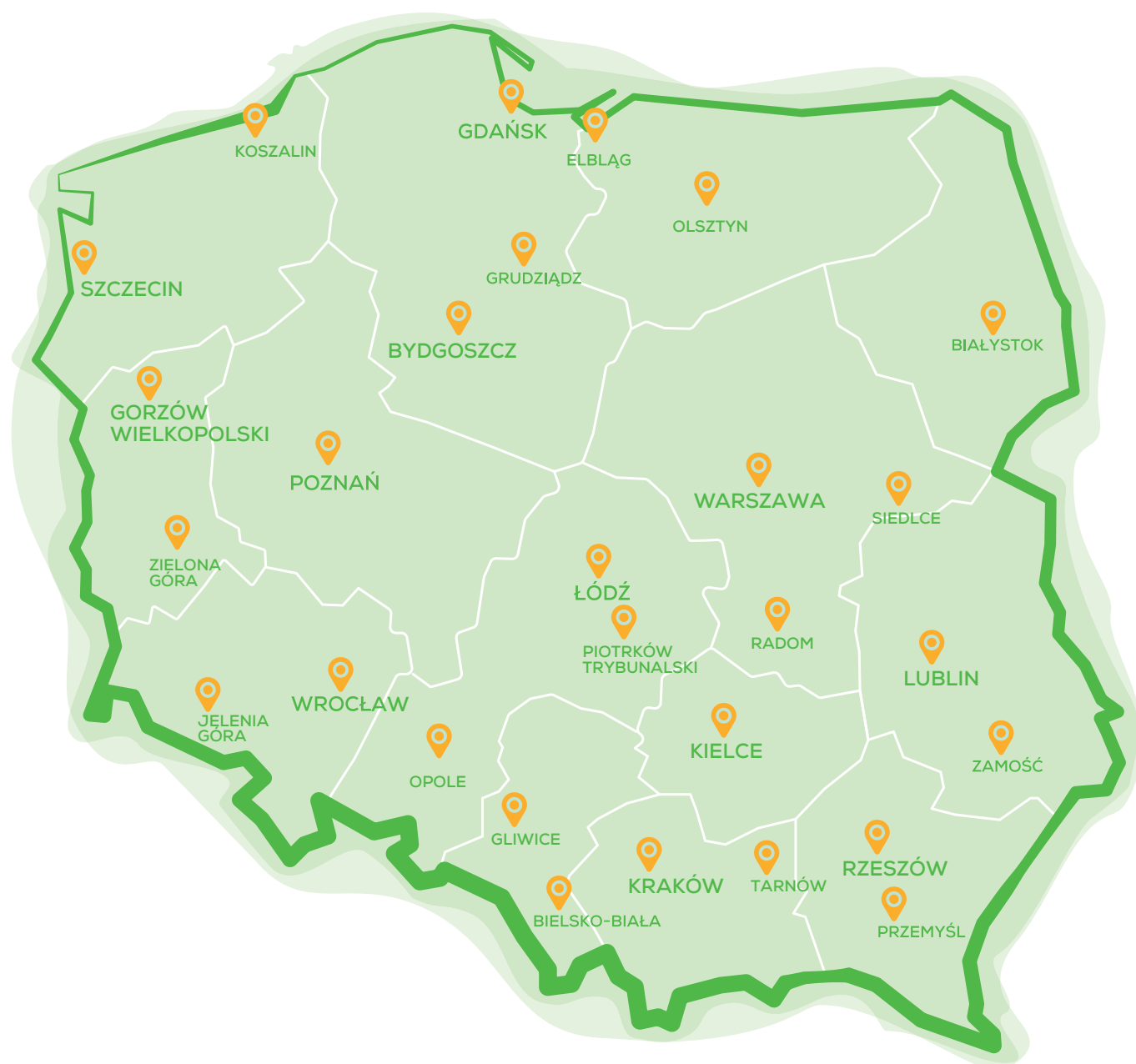
PODSUMOWANIE

Mamy już wyniki 10-letniej obserwacji pacjentów leczonych w naszej Klinice. Duża część chorych z uczestniczących w badaniu CheckMate 067 już nie otrzymuje leczenia, zostało ono odstawione, a nadal jego efekt terapeutyczny utrzymuje się u tych pacjentów. W związku z tym możemy obecnie

stosować u chorych leczonych immunoterapią tzw. wakacje terapeutyczne. Z reguły leczymy chorych dwa lata immunoterapią. Jeżeli mamy dobry efekt kliniczny to często odstawiamy to leczenie. Oczywiście w przypadku nawrotu lub progresji choroby możemy zawsze wrócić do leczenia.

Obecnie 5-letnie przeżycia całkowite na przerzutowego czerniaka sięgają w Polsce prawie 50%, co oznacza, że większość tych chorych nie otrzymuje już żadnej immunoterapii i jest w pełni wyleczonych z powodu przerzutowego czerniaka.

I to jest to, co jest niezwykle w przypadku tej choroby.



IMMUNOTERAPIA W RAKU PŁUCA

Prof. dr hab. med. Adam Antczak z Katedry Pulmonologii i Torakochirurgii Kliniki Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wyjaśnia na czym polega wartość immunoterapii w raku płuca.

EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

Rak płuca jest przyczyną największej ilości zgonów wśród pacjentów onkologicznych w krajach wysokorozwiniętych i najczęstszym, po nowotworach skóry, nowotworem na świecie. Według danych opublikowanych przez *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, w 2023 roku zanotowano około 2 mln przypadków zachorowań na raka płuca na całym świecie, co stanowi 13% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe.

Przez wiele lat, niezależnie od postaci morfologicznej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), leczenie było podobne. Dopiero wprowadzenie w ostatnich dwudziestu latach terapii celowanej i immunoterapii w istotny sposób zmieniło zasady postępowania patomorfologicznego.

Istnieją dwa podstawowe typy histologiczne: niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP (ang. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) i drobnokomórkowy rak płuca, DRP (ang. *small-cell lung carcinoma*, SCLC). W ciągu ostatnich lat widoczna staje się zmiana dystrybucji najważniejszych podtypów histopatologicznych NDRP. Częstość płaskonabłonkowego raka płuca (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC), zmniejszyła się, podczas gdy występowanie gruczolakoraka (ang. *adenocarcinoma*, AC) wzrosła zarówno w grupie mężczyzn i kobiet. W populacji polskiej rak gruczolowy płuca jest obecnie najczęstszym podtypem histopatologicznym.

LECZENIE RAKA PŁUCA

Typ histopatologiczny ma najistotniejsze znaczenie prognostyczne. Rak drobnokomórkowy jest nowotworem o niezwykle agresywnym przebiegu i źle rokuje. Zwykle w momencie rozpoznania jest uogólnioną chorobą, wymaga intensywnego leczenia systemowego i nie jest leczony operacyjnie.

Leczenie raka niedrobnokomórkowego warunkuje stopień zaawansowania choroby. Najbardziej skutecznym leczeniem jest zabieg operacyjny, ale większość przypadków jest wykrywana w wysokim stopniu zaawansowania, w którym leczenie chirurgiczne nie przyniesie korzyści pacjentowi. Wówczas jedynym rozwiązaniem pozostaje leczenie systemowe.



Współczesne sposoby leczenia systemowego wykorzystują jako cel swoiste zmiany genetyczne w komórkach nowotworu. W związku z tym rozpoznanie typu histologicznego raka płuca jako NDRP wymusza dalszą diagnostykę molekularną i u części chorych umożliwia wybór metody leczenia systemowego jako tzw. leczenia celowanego – to znaczy takiego, które pozwala na dobranie odpowiednich leków dla odpowiedniego chorego.

WARTOŚĆ IMMUNOTERAPII W RAKU PŁUCA

Lata badań nad mechanizmami odpowiedzi układu immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym przyniosły nowe możliwości ich zwalczania. Obszarem dociekań badaczy jest receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i jego ligand (PD-L1). Wykazano, że blokowanie PD-L1 na komórkach odpowiedzi immunologicznej prowadzi do wzrostu aktywności i funkcji efektorowych limfocytów (podtyp białych krwinek krwi), co powoduje odblokowanie własnej aktywności przeciwnowotworowej układu immunologicznego pacjenta.

W skrócie układ immunologiczny odzyskuje swoją prawidłową funkcję zablokowaną przez działanie komórek nowotworowych. Przeciwciała monoklonaalne skierowane albo wobec PD-1 albo PD-L1 wykazują wysoką aktywność wobec zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeciwciała monoklonaalne skierowane przeciwko receptorowi PD-1 (*nivolumab*, *pembrolizumab*, *cemiplimab*) oraz przeciwko PD-L1 (*atezolizumab* i *durvalumab*) poza wysoką skutecznością cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa. Inny lek – *ipilimumab* jest inhibitorem cząsteczek CTLA-4 obecnych na limfocytach w węzłach chłonnych.

Na tym polega piękno immunoterapii w raku płuca – duża skuteczność przy niewątpliwie niższej toksyczności w porównaniu do tradycyjnej chemioterapii. Wyzwa-

niem pozostaje nadal precyzyjne określenie czynników odpowiedzi na leczenie tymi cząsteczkami oraz wskazanie tych pacjentów, którzy odniosą największą korzyść z immunoterapii.

Wiemy, że ekspresja PD-L1 jest kluczowym biomarkerem, ale nie zawsze gwarantuje odpowiedź na leczenie. Z drugiej strony nawet pacjenci z niską ekspresją PD-L1 mogą mieć korzyść z leczenia – dłuższe przeżycia, dłuższy czas bez progresji choroby. Skojarzenie z chemioterapią jest również opcją terapeutyczną często stosowaną w NSCLC o niższej ekspresji PD-L1 lub w SCLC dla poprawy skuteczności.

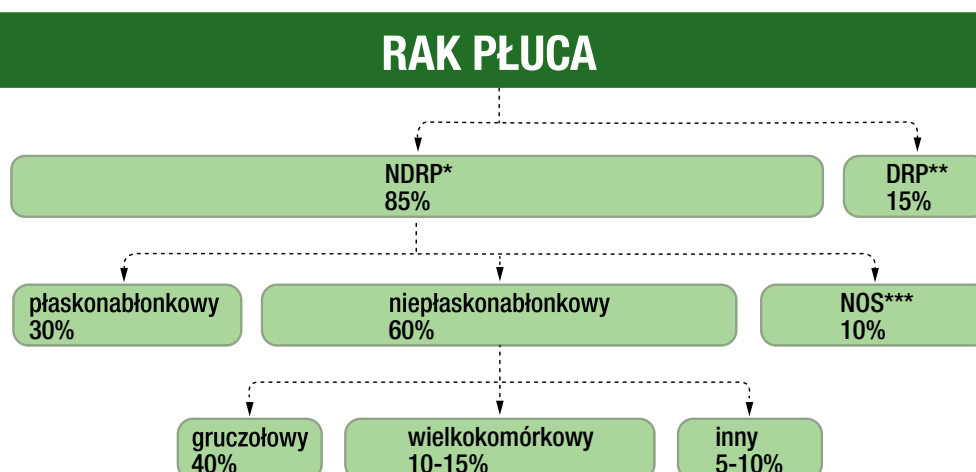
Istnieją możliwości łączenia przeciwciał monoklonalnych ze sobą, wykorzystuje się różne ich mechanizmy działania (anty-PD-L1 i anty CTLA-4), co daje w pewnych warunkach większą skuteczność wobec monoterapii. Taka podwójna immunoterapia (np. *niwolumab* + *ipilimumab*) oraz połączenie z chemioterapią

lub radioterapią wykazują bardzo dobrą skuteczność w poprawie przeżycia.

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów opisanych w tym wydaniu OLI-ONKO ONKOLOGIA I HEMATOLOGIA DLA PACJENTA leczenie pacjentów z NSCLC ewoluuje w kierunku podejścia spersonalizowanego, wykorzystującego w podejmowaniu decyzji profile molekularne i genetyczne. Terapie oparte na zastosowaniu immunoterapii są przykładami efektywnej terapii celowanej w onkologii.

Przez dekady średnia przeżywalność chorych na zaawansowanego NDRP bez innowacyjnych terapii wynosiła pół roku. Dzięki ogromnemu postępowi pulmonologii onkologicznej, w tym immunoterapii raka płuca wielu pacjentów już dzisiaj żyje znacząco dłużej i lepiej.

Podział histopatologiczny raka płuca



*NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

**DRP – drobnokomórkowy rak płuca

***NOS – nieokreślony (ang. *not otherwise specified*)

Leki immunoterapeutyczne stosowane w Polsce w terapii raka płuca

Lek	Mechanizm działania	Wskazania	Refundacja w Polsce (2025)	Główne badania kliniczne
<i>Pembrolizumab</i>	Inhibitor PD-1	NSCLC (I linia: TPS $\geq 50\%$; w połączeniu z chemioterapią dla TPS $< 50\%$), SCLC (po progresji)	Tak (program lekowy B.6)	KEYNOTE-024, KEYNOTE-407
<i>Niwolumab</i>	Inhibitor PD-1	NSCLC (II linia po chemioterapii), SCLC (po progresji), w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>	Tak (program lekowy B.6)	CheckMate-032, CheckMate-9LA
<i>Atezolizumab</i>	Inhibitor PD-L1	NSCLC (II linia, I linia w skojarzeniu z chemioterapią), SCLC (I linia z chemioterapią)	Tak (program lekowy B.6)	IMpower133, CASPIAN
<i>Durwalimab</i>	Inhibitor PD-L1	NSCLC (konsolidacja po radiochemioterapii, stadium III), SCLC (I linia z chemioterapią)	Tak (SCLC od 2023)	PACIFIC, CASPIAN
<i>Ipilimumab</i>	Inhibitor CTLA-4	NSCLC (w skojarzeniu z <i>niwolumabem</i> , I linia), zaawansowany	Nie (tylko w badaniach klinicznych)	PACIFIC, CASPIAN
<i>Cemiplimab</i>	Inhibitor PD-1	NSCLC (I linia, TPS $\geq 1\%$, w skojarzeniu z chemioterapią)	Tak (od 2025)	EMPOWER-Lung-1

IMMUNOTERAPIA W ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ – między nadzieją a rzeczywistością kliniczną



Prof. dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej i Radioterapii Siedleckiego Centrum Onkologii w Mazowieckim Szpitalu Wojewódzkim w Siedlcach, wykładowca Instytut Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu w Siedlcach przedstawia aktualny status terapii immunologicznych w leczeniu nowotworów onkologicznych w Polsce.

NOWOTWORY NARZĄDÓW PŁCIOWYCH KOBIECYCH – PROBLEM ZDROWOTNY I SPOŁECZNY

Nowotwory narządów płciowych kobiecych, w tym szczególnie rak jajnika, rak trzonu macicy (endometrium) oraz rak szyjki macicy, stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny zarówno w Polsce, jak i na świecie. **Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów choroby te dotyczą łącznie około 12 tysięcy pacjentek rocznie w naszym kraju.**

Dynamiczny rozwój terapii celowanych oraz wprowadzenie immunoterapii znacząco wpłynęły na poprawę wyników leczenia niektórych nowotworów ginekologicznych oraz aktualizację wytycznych opracowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO).

Kluczową rolę w doborze nowoczesnych metod terapii odgrywają badania molekularne oraz ocena nowoczesnych biomarkerów.

RAK ENDOMETRIUM

Wytyczne PTGO 2025 dla raka endometrium odzwierciedlają wyniki kluczowych badań klinicznych ostatnich lat, takich jak RUBY, DUO-E oraz NRG-GY018'

Istotnym elementem nowej strategii terapeutycznej w leczeniu raka endometrium jest zastosowanie immunoterapii już w pierwszej linii leczenia zaawansowanych lub nawrotowych postaci raka trzonu macicy.

Szczególne znaczenie mają inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, takie jak *dostarlimab*, *durwalumab* oraz *pembrolizumab*, stosowane w połączeniu

z chemioterapią opartą na *karboplatynie* i *paklitakselu*, a także z inną grupą leków celowanych – inhibitorami PARP (np. *olaparyb*, *niraparib*).

Wyniki badań wykazały istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz ogólnego przeżycia (OS) u pacjentek leczonych immunoterapią w porównaniu z samą chemioterapią.

Wyniki badania RUBY, wykazały redukcję ryzyka progresji choroby aż o 72% w podgrupie pacjentek z deficytem mechanizmów naprawy DNA (dMMR/MSI-H). Ten sposób leczenia jest już w Polsce refundowany w ramach programu lekowego nr B.148.

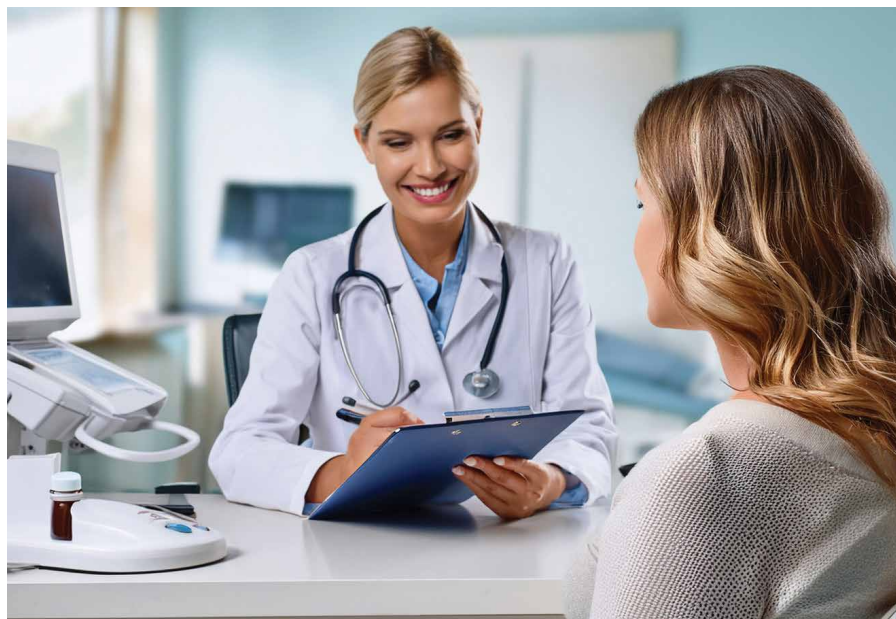
W nowych zaleceniach PTGO rekomenduje się również stosowanie skojarzenia *pembrolizumabu* lub *durwalumabu* i *olaparybu* z chemioterapią u pacjentek z zachowanymi mechanizmami naprawy DNA (pMMR/MSI-Low). Terapia podtrzymująca *dostarlimabem* lub *pembrolizumabem* trwa odpowiednio przez okres ok. 3 lub 2 lat po zakończeniu chemioterapii.

Dla pacjentek, które nie otrzymały immunoterapii w pierwszej linii leczenia, zaleca się w kolejnych liniach monoterapię lekami immunologicznymi (np. *pembrolizumab* lub *dostarlimab*) w grupie dMMR. U chorych ze statusem pMMR rekomenduje się skojarzenie *pembrolizumabu* z *lenwatynibem* – inhibitorem angiogenezy. Niestety, w Polsce nie wszystkie formy leczenia są jeszcze refundowane dla każdego podtypu molekularnego raka endometrium. **Rekomendacje PTGO podkreślają konieczność rutynowego oznaczania statusu molekularnego, co pozwala na bardziej precyzyjne i spersonalizowane podejście terapeutyczne.**

RAK SZYJKI MACICY

Zalecenia PTGO z 2024 roku wskazują na immunoterapię jako integralny element leczenia systemowego w raku szyjki macicy, szczególnie w stadiach miejscowo zaawansowanych (FIGO III–IVA), w przypadkach nawrotu oraz choroby przerzutowej.

W wybranych populacjach standardem staje się stosowanie *pembrolizumabu* w skojarzeniu z chemioradioterapią (CCRT), a następnie w terapii podtrzymującej trwającej do 2 lat. Niestety, ten schemat leczenia nie jest obecnie refundowany w Polsce.



W przypadkach nawrotu lub rozsiewu choroby, zastosowanie *pembrolizumabu* w połączeniu z pochodnymi platyny, *paklitakselem* oraz opcjonalnie *bewacyzumabem* (badanie KEYNOTE-826) prowadziło do znaczącej poprawy mediany przeżycia całkowitego i PFS.

Alternatywnie, rekomendowana jest terapia skojarzona z *atezolizumabem*, *bewacyzumabem* i chemioterapią – niezależnie od statusu PD-L1 – jednak ten schemat znajduje się jeszcze w procesie rejestracji. **Kluczowym elementem kwalifikacji do terapii pozostaje dzisiaj ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych.**

Dla pacjentek, które nie otrzymały wcześniej immunoterapii w pierwszej linii, zalecane jest zastosowanie *cemiplimabu* w monoterapii w kolejnych liniach leczenia. W tym przypadku oznaczanie PD-L1 nie jest wymagane, ponieważ lek wykazuje aktywność zarówno w populacjach PD-L1 dodatnich, jak i ujemnych.

RAK JAJNIKA A IMMUNOTERAPIA

Pomimo dużych nadziei, randomizowane badania III fazy dotyczące immunoterapii w raku jajnika, takie jak FIRST, KEYLINK-001 czy DUO-0, nie potwierdziły istotnej skuteczności tej formy leczenia w ogólnej populacji pacjentek z zaawansowaną chorobą.

Wyniki tych badań są oceniane jako negatywne, mimo że wskazują na potencjalną skuteczność w określonych podgrupach chorych, których jednak obecnie nie potrafimy jednoznacznie zidentyfikować. **Podobne obserwacje pochodzą z badań dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika,**

co podkreśla potrzebę dalszych badań nad biomarkerami predykcyjnymi.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I BEZPIECZEŃSTWO

Immunoterapia jest generalnie dobrze tolerowana, jednak może prowadzić do działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym – w tym ciężkich (u ok. 5-10% pacjentów).

Najczęściej występują: wysypki skórne, zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy), zapalenia jelit oraz – rzadziej – zapalenia płuc, mięśnia sercowego czy wątroby.

Kluczowe znaczenie ma regularne monitorowanie i szybka interwencja w przypadku wystąpienia niepokojących objawów. PTGO podkreśla również znaczenie edukacji pacjentek w zakresie rozpoznawania wczesnych objawów działań niepożądanych immunoterapii.

PODSUMOWANIE

Najnowsze rekomendacje PTGO z lat 2024 i 2025 wprowadzają immunoterapię jako istotny element leczenia zaawansowanych postaci raka endometrium i szyjki macicy. Kluczowe znaczenie w doborze terapii ma ocena molekularna nowotworu – w tym status MMR/MSI oraz ekspresja PD-L1.

Dalsze badania kliniczne umożliwią udoskonalenie strategii terapeutycznych i lepsze dostosowanie leczenia do biologii nowotworu, zwiększając szansę pacjentek na skuteczne, bezpieczne i spersonalizowane leczenie onkologiczne.

CZY IMMUNOTERAPIA JEST SKUTECZNA W LECZENIU NOWOTWORÓW UROLOGICZNYCH?



Dr hab. nauk medycznych Jakub Żołnerek jest onkologiem klinicznym specjalizującym się w leczeniu nowotworów urologicznych, pełni funkcję prezesa Polskiej Grupy Raka Nerki. Docent Żołnerek przedstawia trwałe korzyści, jakie odnoszą pacjenci z nowotworami urologicznymi leczeni immunoterapią, nawet jeśli terapia ta zostanie przerwana z powodu działań niepożądanych.

EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW UROLOGICZNYCH

Nowotwory układu moczowo-płciowego, zwane często nowotworami urologicznymi, to istotny problem populacyjny bowiem łącznie stanowią około 25% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe.

Najczęstszym wśród nich jest rak gruczołu krokowego – będący jednocześnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym w populacji męskiej. W Polsce rokrocznie rozpoznaje się ponad 22 tys. nowych zachorowań a liczba ta systematycznie rośnie na przestrzeni ostatnich dekad.

Drugim w kolejności częstości występowania jest rak wywodzący się z nabłonka dróg moczowych – tzw. rak urotelialny. W tym przypadku najczęstszą lokalizacją – stanowiącą ok. 85% rozpoznań – jest rak pęcherza moczowego. W pozostałych przypadkach ten typ raka może dotyczyć miedniczki nerkowej, moczowodu czy cewki moczowej. Każdego roku w Polsce rozpoznaje się około 8 tysięcy osób, z dużą przewagą mężczyzn (w 4 na 5 przypadków zachorowań odnotowuje się u mężczyzn). **Nieco rzadszym nowotworem jest rak nerki.** To około 5,5 tysiąca nowych zachorowań z dominującym wśród nich (ok. 85% przypadków) tzw. jasno-komórkowym rakiem nerkowokomórkowym).

METODY LECZENIA NOWOTWORÓW UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO

Jak w przypadku każdego nowotworu złośliwego rozpoznanie choroby na wczesnym etapie jego rozwoju umożliwia zastosowanie skutecznego i relatywnie mało okaleczającego leczenia z intencją radykalną – tj. takiego postępowania, którego celem jest trwałe wyleczenie. Im bardziej zaawansowany guz – miejscowo czy regionalnie (tj. z zajęciem np. okolicznych węzłów chłonnych) i im bardziej agresywny (wyższy stopień tzw. złośliwości histologicznej ocenianej mikroskopowo przez patomor-

fologa), tym częściej jesteśmy zmuszeni sięgać po skojarzone metody leczenia – łączące w sobie techniki operacyjne, radioterapeutyczne i farmakoterapię.

W przypadkach rozsiewu ciężar postępowania przesuwają się w kierunku leczenia systemowego – stosowania hormonoterapii, chemioterapii, leczenia ukierunkowanego molekularnie czy wreszcie – immunoterapii.

KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA IMMUNOTERAPII

Szybko zorientowano się, że immunoterapia, w znacząco wyższym odsetku przypadków, umożliwia uzyskanie kontroli nad guzem nowotworowym. Mowa tu o przynajmniej zahamowaniu jego wzrostu (w literaturze od ang. *disease control rate*; DCR), a w znaczącym odsetku przypadków – zmniejszeniu jego rozmiarów i masy (od ang. *objective response rate*), a nawet sprowadzeniu do poziomu niewykrywalnego w badaniach obrazowych. W tej ostatniej sytuacji u części osób oznacza to wyleczenie z nowotworu, choć potwierdzenie tego faktu wymaga długoterminowej obserwacji celem wykluczenia późnych nawrotów choroby. Stwierdzono jednocześnie, że u osób, u których udało się dzięki zastosowaniu immunoterapii wygenerować odpowiedź przeciwnowotworową to trwa ona długo – miesiącami lub latami – nawet w przypadku, gdy leczenie to zostanie w którymś momencie wstrzymane.

Udowodniono, że w przypadku wielu rozpoznań tzw. czas wolny od progresji choroby nowotworowej (od ang. *progression-free survival*; PFS) – a więc czas powstrzymania guza przed dalszym wzrostem jest znacząco dłuższy w przypadku zastosowania immunoterapii – w porównaniu ze starszymi opcjami terapeutycznymi. Wykazano też, że zastosowanie immunoterapii wiąże się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia (od ang. *overall survival*; OS) – najważniejszej miary skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

Co ważne, u osób, u których zaistnieje konieczność przedwczesnego zakończenia immunoterapii, nie oznacza to zażycia efektu terapeutycznego. Z obserwacji wynika, że zmiany nowotworowe często pozostają stabilne – a nawet wycofują się – także po odstawieniu nietolerowanego leczenia.

RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Próby wykorzystania immunoterapii w leczeniu chorych na nowotwory układu moczowo-płciowego najwcześniej podjęto u chorych na rozlanego raka nerki. Dziś leki te stanowią istotną część złożonego algorytmu sekwencyjnej farmakoterapii tego nowotworu – przede wszystkim najczęstszej jego postaci – tzw. raka jasnokomórkowego. Jednolekowa immunoterapia z zastosowaniem *niwolumabu* (NIVO) to opcje leczenia 2 i 3 linii – po niepowodzeniu uprzednio zastosowanych doustnych leków ukierunkowanych molekularnie. Immunoterapia dwulekowa *ipilimumab* (IPI) z NIVO to bardzo skuteczna forma leczenia systemowego pierwszej linii terapii rozlanego raka nerki – obok licznych schematów terapeutycznych opierających się na łącznym stosowaniu immunoterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie takimi jak: *kabozantynib* (CABO) z NIVO, *aktytytib* (AXI) z *pembrolizumabem* (PEMBRO), AXI z *awelumabem* (AVE) czy *lenwatynibu* (LENVA) z PEMBRO. W międzynarodowych rekomendacjach terapeutycznych immunoterapia wskazywana jest w tej chorobie jako postępowanie z wyboru a zastępowana innymi opcjami – w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do jej zastosowania – niezależnie od tzw. grupy rokowniczej wg IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Nie wszystkie z tych opcji są w naszym kraju refundowane. W Polsce, zgodnie z rodzimymi rekomendacjami, w grupie korzystnego rokowania IMDC z powodzeniem stosujemy doustne leki ukierunkowane molekularnie.

Od ok 2 lat jednolekowa immunoterapia z wykorzystaniem *pembrolizumabu* (PEMBRO) stosowana jest jako tzw. leczenie uzupełniające po radykalnym leczeniu operacyjnym resekcji pierwotnego guza z nerki (ew. resekcji lub stereotaktycznej radioterapii nielicznych przerzutów tego nowotworu). Udowodniono, że takie 1-letnie leczenie zastosowane u pacjentów, u których wyjściowa wielkość guza oraz jego wyższy stopień złośliwości stwarzają ryzyko dokonania się tzw. mikrorozsiewu (niewidocznego na moment oceny w badaniach obrazowych) prowadzącego, prędzej czy później, do nawrotu choroby nowotworowej, istotnie zmniejsza to ryzyko, odsuwa w czasie potencjalny nawrót oraz pozytywnie wpływa na czas przeżycia pacjentów.

RAK UROTELIALNY – RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO I GÓRNYCH DRÓG MOCZOWYCH

Rak wywodzący się z komórek nabłonkowych wyściełających drogi moczowe – tzw. rak urotelialny z powodu swojej specyficznej biologii od dawna postrzegany był jako guz po-

tencjalnie podatny na immunoterapię. **Wprowadzenie immunoterapii do leczenia rozlanego raka urotelialnego nastąpiło jako efekt poszukiwań alternatywy dla bardzo w tej chorobie skutecznej, ale toksycznej chemioterapii.** Wspomniana toksyczność powodowała, że ok. 50% chorych nie mogło jej otrzymać ze względu na wiek, nienajlepszy stan sprawności ogólnej czy współchorobowości. Zastosowanie w 1 linii leczenia rozsiewu raka urotelialnego – w tej grupie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem tzw. pochodnych platyny – immunoterapii (*pembrolizumabu* [PEMBRO] lub *atezolizumabu* [ATEZO]) dało możliwość hamowania wzrostu choroby, jej zmniejszania oraz wydłużenia czasu przeżycia chorych. Dziś immunoterapia znajduje szerokie zastosowanie w sekwencyjnym leczeniu systemowym rozlanego raka urotelialnego – nie tylko jako alternatywa dla chemioterapii, ale także, ze względu na korzystny profil tolerancji, jako jej uzupełnienie. Ma to miejsce w 1 linii farmakoterapii w postaci skojarzenia *niwolumabu* (NIVO) z chemioterapią czy *pembrolizumabu* (PEMBRO) w skojarzeniu z *enfortumabem vedotyry* (EV). Z kolei immunoterapia z wykorzystaniem *awelumabu* (AVE) stanowi skuteczne leczenie podtrzymujące efekty uzyskane przez uprzednio zastosowaną klasyczną chemioterapię.

Wreszcie *niwolumab* (NIVO) udokumentował swoją skuteczność w postaci zmniejszenia częstości nawrotów i ewentualnego odroczenia jego ujawnienia się – po radykalnym zabiegu resekcji guza pierwotnego z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Wspomniane korzyści kliniczne dotyczą chorych poddanych uprzednio lub nie chemioterapii przedoperacyjnej, u których guz – w patomorfologicznej ocenie pooperacyjnej był znacznie zaawansowany miejscowo i/lub regionalnie oraz był podatny na immunoterapię – tj. wykazał na powierzchni budujących go komórek (min. 1%) obecność białka regulatorowego (tzw. PD-L1). Nieco odmiennym sposobem wykorzystania immunoterapii okołooperacyjnie jest jej łączne zastosowanie (*durwalumab*, DURVA) z chemioterapią przedoperacyjną (tzw. neoadjuwantową) z następowym leczeniem pooperacyjnym *durwalumabem* przez okres kolejnych 8 miesięcy. Takie postępowanie daje przewagę nad leczeniem wykorzystującym wyłącznie chemioterapię przedoperacyjną w aspekcie istotnego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby nowotworowej oraz wydłużenia czasu całkowitego przeżycia chorych.

RAK PROSTATY

W tej najczęściej stwierdzanej chorobie uroonkologicznej dotychczasowe próby wykorzystania immunoterapii zawiodły. Rak prostaty określany jest mianem „pustyni immunologicznej” bowiem ze względu na swoją biologię słabo stymuluje odpowiedź immunologiczną – i to pomimo stosowania leków, które tą odpowiedź mogłyby potencjalnie wzmocnić.

IMMUNOTERAPIA W TERAPII NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI

Dr n. med. Bartosz Szałowski, starszy asystent w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przedstawia dotychczasowe sukcesy i nowe nadzieje na zastosowaniu immunoterapii w leczeniu pacjentów z nowotworami głowy i szyi, ale także koncepcje terapeutyczne, które nie zakończyły się powodzeniem.



W ostatnich latach immunoterapia zyskała istotne znaczenie w leczeniu nowotworów głowy i szyi szczególnie w chorobie nawrotowej i/lub przerzutowej. Inhibitory punktów kontrolnych, takie jak *niwolumab* i *pembrolizumab*, wykazały korzyści kliniczne w wybranych populacjach pacjentów, jednak nie wszystkie strategie terapeutyczne odniosły sukces.

Pembrolizumab preferowana terapia w nawrotowej i/lub przerzutowej chorobie

W kontekście leczenia choroby nawrotowej i/lub przerzutowej największe znaczenie praktyczne miało badanie **Keynote-048**, które porównało *pembrolizumab* (samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią) do schematu EXTREME (*cetuksymab* w skojarzeniu z chemioterapią). W populacjach z dodatnią ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1 oraz CPS ≥ 20) immunoterapia istotnie wydłużyła przeżycie całkowite.

Pembrolizumab w monoterapii jest obecnie preferowaną opcją u pacjentów z wysokim łącznym wynikiem dodatnim białka PD-L1 (CPS), natomiast kombinacja *pembrolizumabu* z chemioterapią znajduje zastosowanie u pacjentów z niższym łącznym wynikiem dodatnim oraz chorobą objawową.

Niwolumab standard 2. linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego HNSCC

Badanie **CheckMate 141** wykazało, że *niwolumab* znacząco wydłużył całkowity czas przeżycia (OS) w porównaniu ze standardową chemioterapią (7,5 vs 5,1 miesiąca) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (HNSCC), u których doszło do progresji po leczeniu opartym na pochodnych platyny. Terapia była dobrze tolerowana, co doprowadziło do włączenia *niwolumabu* do standardu opieki jako leczenia 2. linii.

Pembrolizumab znacząca korzyść kliniczna u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1

W badaniu **Keynote-040**, *pembrolizumab* nie osiągnął pierwotnego punktu końcowego (przeżycie całkowite w populacji

z intencją leczenia), jednak wykazał znaczącą korzyść kliniczną u pacjentów z wysoką ekspresją, u których marker pokazujący dynamikę wzrostu komórek nowotworowych TPS wynosił powyżej 50%. Również w grupie z TPS $\geq 1\%$ odnotowano poprawę OS, choć różnica była mniej wyraźna niż w podgrupie z TPS $\geq 50\%$.

Nieudane koncepcje terapeutyczne zastosowania immunoterapii

Niestety nie wszystkie koncepcje terapeutyczne z zastosowaniem immunoterapii wypadły pozytywnie. Badanie **KESTREL**, oceniające *durwalumab* $\pm$ *tremelimumab* w porównaniu do schematu EXTREME, nie wykazało poprawy OS. Podobnie, w badaniu **CheckMate 651**, *niwolumab* z *ipilimumabem* nie przyniósł istotnej poprawy OS w porównaniu z EXTREME, nawet w podgrupach z wysoką ekspresją PD-L1 (widoczna tu była korzystna tendencja z zastosowania podwójnej blokady układu immunologicznego, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej). Również badanie **CheckMate 714**, analizujące *niwolumab* w monoterapii i w połączeniu z *ipilimumabem* u pacjentów bez wcześniejszej immunoterapii, nie wykazało przewagi podwójnej immunoterapii nad monoterapią *niwolumabem*. Wyniki te sugerują ograniczoną wartość dodania inhibitora CTLA-4 do terapii anty-PD-1 w tej populacji.

Niepowodzenia leczenia skojarzonego immunoterapii z radyklaną radiochemioterapią

Duże nadzieje wiązano z dodaniem immunoterapii do leczenia radyklanego radiochemioterapią (cCRT). Pomimo to wyniki trzech dużych badań okazały się rozczarowujące.

W badaniu **Keynote-412**, *pembrolizumab* dodany do cCRT nie poprawił istotnie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w porównaniu do *placebo*. Widoczna była nieznaczna korzyść z dodania *pembrolizumabu* w populacji z wysoką ekspresją PD-L1, jednak nie przełożyło się to na wyniki całkowite. Badanie **IMVOKE-010**, oceniające *atezolizumab* jako leczenie adjuwantowe po zakończonej radykalnej terapii, również nie wykazało poprawy czasu wolnego od choroby (DFS). Podobne rozczarowanie przyniosło badanie **JAVELIN Head and Neck 100**, które zostało przerwane przedwcześnie z powodu braku skuteczności *avelumabu* dodanego do radiochemioterapii.

Nadzieje związane z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu okołoooperacyjnym

W przeciwieństwie do niepowodzeń badań kojarzących immunoterapię z radiochemioterapią, dane z badań okołoooperacyjnych napawają optymizmem. Badanie **NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01)** to randomizowane badanie III fazy, w którym oceniano dodanie *niwolumabu* do standardowego leczenia uzupełniającego u pacjentów z resektowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi o wysokim ryzyku nawrotu. Wykazano poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz

korzystny profil bezpieczeństwa, co czyni tę strategię potencjalnie przełomową dla tej grupy chorych.

Z kolei **Keynote-689** oceniało strategię okołoooperacyjną z *pembrolizumabem* podawanym przed i po operacji. Wyniki (zaprezentowane na AACR 2025) sugerują poprawę wskaźników patologicznej odpowiedzi i DFS, co może wskazywać na nową skuteczną ścieżkę leczenia u pacjentów z resekcyjnym HNSCC.

PODSUMOWANIE

Immunoterapia zrewolucjonizowała leczenie nawrotowych i przerzutowych nowotworów głowy i szyi szczególnie u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Obecnie największe nadzieje wiązane są z terapiami okołoooperacyjnymi, w których immunoterapia stosowana jest w połączeniu z leczeniem chirurgicznym i radiochemioterapią/radioterapią uzupełniającą.

Przyszłość immunoterapii w tej grupie nowotworów zależy od dalszego doskonalenia kwalifikacji pacjentów oraz integracji nowych biomarkerów predykcyjnych.

IMMUNOTERAPIA W NOWOTWORACH PRZEWODU POKARMOWEGO – nadzieja współczesnej onkologii

Dr n. med. Paweł Potocki, onkolog kliniczny z Katedry Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum w Krakowie przedstawia zastosowanie immunoterapii w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Doktor Potocki opisuje sukcesy tej metody, ale też stojące przed nią wyzwania i jej ograniczenia. Wskazuje również na nowe kierunki w immunoterapii nowotworów przewodu pokarmowego i związane z nimi nadzieje.



Współczesna medycyna stoi przed ogromnym wyzwaniem, jakim jest walka z nowotworami złośliwymi, będącymi nadal jednym z największych problemów zdrowotnych na świecie. Wśród nowotworów przewodu pokarmowego, takich jak rak

żołądka, przełyku czy jelita grubego, od lat notuje się wysoką zachorowalność i śmiertelność. Tradycyjne metody leczenia – chirurgia, chemioterapia i radioterapia – często okazują się niewystarczające, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach

choroby. Dlatego tak wielką nadzieję pokłada się w immunoterapii, która zrewolucjonizowała podejście do leczenia wielu nowotworów.

IMMUNOTERAPIA W NOWOTWORACH PRZEWODU POKARMOWEGO

Immunoterapia to strategia leczenia, która aktywuje układ odpornościowy pacjenta, przywracając mu naturalną zdolność rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Najważniejszą grupą leków immunoterapeutycznych są inhibitory punktów kontrolnych, takie jak przeciwciała blokujące białka PD-1, PD-L1 czy CTLA-4. Blokując te „hamulce”, komórki odpornościowe odzyskują zdolność do atakowania komórek nowotworowych. W praktyce klinicznej leki te, takie jak *niwolumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab*, *durwalumab*, *ipilimumab* i inne, są już powszechnie stosowane w leczeniu zaawansowanych nowotworów przewodu pokarmowego.

Wskazania, w których immunoterapia stanowi jedną ze standardowych opcji leczenia nowotworów przewodu pokarmowego w przerzutowym stadium choroby obejmują: raka przełyku, raka żołądka, raka wątrobowokomórkowego, raka dróg żółciowych, raka jelita grubego.

Co więcej, wiele schematów leczenia nowotworów przewodu pokarmowego, opartych o immunoterapię jest w Polsce refundowane.

SUKCESY IMMUNOTERAPII W LECZENIU RAKÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

W przypadku nowotworów przewodu pokarmowego **największe sukcesy jak dotąd odnotowano w terapii raka jelita grubego z tzw. niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub deficytem naprawy niesparowanych zasad DNA (dMMR)**. Te cechy biologiczne, choć dotyczą tylko niespełna 5% przypadków tego nowotworu, sprawiają, że guz jest bardziej „widoczny” dla układu immunologicznego i może lepiej odpowiadać na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych.

Immunoterapia jest aktywna również w przypadku raka żołądka i przełyku – zwłaszcza w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanej choroby. Wyniki najnowszych badań klinicznych, takich jak CheckMate-649 czy Keynote-590, potwierdzają, że pacjenci leczeni immunoterapią żyją dłużej, a ich jakość życia jest lepsza w porównaniu z samą chemioterapią.

Immunoterapia wkracza także w obszar leczenia choroby bez przerzutów. Nowe badania sugerują, że podanie leków immunologicznych przed operacją może zmniejszyć masę guza i zwiększyć szanse na całkowite usunięcie zmian nowotworowych.

W przypadku niektórych pacjentów osiąga się tzw. całkowitą odpowiedź patologiczną, co znaczy, że w usuniętym materiale nie znajduje się już żadnych komórek nowotworowych.

IDENTYFIKACJA PODTYPÓW RAKA PODATNYCH NA IMMUNOTERAPIĘ

Jednak nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyść z immunoterapii. Podtypy raka podatne na takie leczenie można zidentyfikować stosując nowoczesną diagnostykę molekularną. Cechami wskazującymi na podatność na immunoterapię są wspomniane wcześniej dMMR i MSI-H, jak również poziom ekspresji białka PD-L1.

PROBLEMY ZWIĄZANE Z IMMUNOTERAPIĄ W RAKACH PRZEWODU POKARMOWEGO

Istotny problem stanowi również oporność na leczenie, będąca przedmiotem intensywnych badań. Poszukiwane są nowe biomarkery przewidujące odpowiedź na immunoterapię. Trwają również prace nad opracowaniem nowych mechanizmów działania leków, ponieważ nie wszystkie sposoby, jakich używają nowotwory, by uciec spod kontroli układu odpornościowego, zostały dotychczas odkryte. Bada się także rolę mikrobiomu jelitowego, który może wpływać na skuteczność leczenia. Ciekawym kierunkiem są także testy płynnej biopsji – oznaczanie krążącego DNA nowotworowego (ctDNA), co może pomóc monitorować odpowiedź na leczenie.

NOWE TERAPIE W LECZENIU NOWOTWORÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

Obiecujące są również nowe strategie terapeutyczne. Jedną z najciekawszych jest terapia CAR-T, znana dotąd głównie z leczenia nowotworów hematologicznych.

W raku żołądka testowane są komórki CAR-T celujące w białko zwane kładyną 18.2, które występuje w komórkach tego typu nowotworu. Pierwsze wyniki badań pokazują, że u niektórych pacjentów można uzyskać częściową lub nawet całkowitą odpowiedź na leczenie. To daje nadzieję na poszerzenie dostępnych możliwości u chorych, dla których standardowe opcje zostały wyczerpane.

Kolejnym obszarem badań są szczepionki przeciwnowotworowe oraz wirusy onkolityczne – zmodyfikowane wirusy, które selektywnie zakażają komórki nowotworowe, prowadząc do ich zniszczenia i jednocześnie stymulując odpowiedź immunologiczną. Takie podejście może okazać się skuteczne tam, gdzie inhibitory punktów kontrolnych nie działają wystarczająco dobrze.

OGRANICZENIA IMMUNOTERAPII

Mimo ogromnych sukcesów immunoterapii nie można zapominać o jej ograniczeniach. Leczenie bywa kosztowne, a u części pacjentów pojawiają się poważne działania niepożądane, takie jak powodowane terapią choroby autoimmunologiczne – najczęściej dotyczące skóry, układu

wydzielania wewnętrznego czy przewodu pokarmowego. Dlatego tak ważne są dalsze badania nad tym, jak przewidywać i minimalizować ryzyko powikłań.

PODSUMOWANIE

Immunoterapia w nowotworach przewodu pokarmowego to dynamicznie rozwijająca się dziedzina, która już dziś zmienia standardy leczenia. W najbliższych latach możemy spodziewać się dalszych postępów – zarówno dzięki nowym lekom, jak i lepszemu zrozumieniu biologii guzów oraz układu odpornościowego. Dla wielu pacjentów oznacza to realną nadzieję na dłuższe życie i lepszą jakość funkcjonowania, zarówno w obliczu zaawansowanej, jak i wczesnej choroby nowotworowej.

IMMUNOTERAPIA W LECZENIU CHORYCH NA NOWOTWORY UKŁADU CHŁONNEGO I KRWIOTWÓRCZEGO

Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus, kierownik Kliniki Hematologii Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie przedstawia rolę immunoterapii w leczeniu nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego poczynając od najstarszej metody, polegającej na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych po najnowsze, przełomowe terapie skierowane na limfocyty T.



Immunoterapia należy obecnie do podstawowych metod leczenia w hematoonkologii, zwłaszcza w przypadku chorych na nowotwory układu chłonnego.

W latach 90. XX wieku po raz pierwszy wprowadzono do terapii nowotworów przeciwciało monoklonalne – *rytuksymab* skierowany przeciw antygenowi CD20, który nadal po 30 latach jest szeroko stosowany w leczeniu chorych na chłoniaki B-komórkowe oraz przewlekłą białaczkę limfocytową.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Przeciwciała monoklonalne pozostają nadal najczęściej wykorzystywaną metodą immunoterapii nowotworów układu chłonnego.

Ich mechanizm działania polega na niszczeniu komórek nowotworowych w wyniku cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody dependent cell cytotoxicity*, ADCC), fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated phagocytosis*, ADPCP), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) oraz apoptozy.

Oprócz *rytuksymabu*, do terapii rozrostów z komórek B wprowadzono nowe przeciwciała anty-CD20, *obinutuzumab* oraz

przeciwciała anty-CD19 *tafasytamab*. Przeciwciała monoklonalne są zwykle stosowane w połączeniu z chemioterapią, lekami immunomodulującymi (*lenalidomid*) lub nowymi terapiami celowanymi, takimi jak *wenetoklaks* czy inhibitory kinazy Brutona (*ibrutynib*, *akalabrutynib*).

W ostatnich latach przeciwciała monoklonalne stały się również podstawową częścią składową schematów leczenia stosowanych u chorych na szpiczaka plazmocytozy (*multiple myeloma*, MM), zwłaszcza przeciwciała anty-CD38 – *daratumumab*. Pozostałe przeciwciała, które są zarejestrowane w terapii opornej/nawrotowej postaci MM to: *izatuksymab* (przeciwciała anty-CD38) oraz *elotuzumab*, przeciwciała przeciw cząsteczce SLAMF7. Pierwsze przeciwciała monoklonalne (*mogamulizumab*, skierowany przeciw antygenowi CCR4) zostało ostatnio wprowadzone do leczenia chorych na chłoniaki T-komórkowe: oporną/nawrotową postać ziarniaka grzybiastego i chłoniaka Sezary'ego.

KONIUGATY

Innym sposobem wykorzystania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków jest ich połączenie z lekami cytostatycznymi, tzw. konjugaty przeciwciała-lek (*antibody-drug conjugates*).

Przeciwciała monoklonalne łączy się z antygenem na powierzchni komórki nowotworowej, kompleks ADC jest wprowadzany do komórki drogą internalizacji, następnie lek cytostatyczny jest uwalniany i powoduje zahamowanie podziałów komórkowych i apoptozę (programowaną śmierć komórki nowotworowej). Przykładami są: *brentuksymab wedyotyny* (przeciwciała anty-CD30 sprzężone z *auristatyną*) stosowane w terapii chorych na chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaka anaplastycznego z komórek T, oraz *polatuzumab wedyotyny* (przeciwciała anty-79b sprzężone z cytostatykiem *auristatyną*) i *lonkastuksymab tezeryny* (przeciwciała anty-CD19 sprzężone z *tezeryną*) stosowane w terapii chorych na chłoniaka DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B, *diffuse large B-cell lymphoma*).

Połączenie cytostatyku z przeciwciałem monoklonalnym umożliwia podanie chemioterapii w sposób bardziej celowany, zmniejszając toksyczność i pozwalając na zastosowanie większych dawek niż przy ogólnoustrojowym podaniu samej chemioterapii.

TERAPIE UKIERUNKOWANE NA LIMFOCYTY T

Nową przełomową metodą immunoterapii, która stała się równocześnie w ostatnich latach standardem w leczeniu chorych na nowotwory z komórek B są tzw. terapie ukierun-

kowane na limfocyty T (*T-cell redirecting therapies*), których celem jest aktywacja własnych limfocytów T pacjenta i wykorzystanie ich do zwalczania komórek nowotworowych. **Metoda ta obejmuje dwie główne strategie:**

- **przeciwciała bispecyficzne** (o podwójnej swoistości),
- **limfocyty T**, do których metodą inżynierii genetycznej (przy pomocy wektorów wirusowych) wprowadzono chimerowe receptory antygenowe, rozpoznające określone antygeny na komórce nowotworowej (*chimeric antigen receptor – T cells*, CAR-T).

PRZECIWCIAŁA BISPECYFICZNE

Przeciwciała bispecyficzne łączą się równocześnie z dwoma antygenami: z antygenem na komórce nowotworowej oraz z antygenem na limfocytach T (zwykle CD3). To połączenie prowadzi do wytworzenia synapsy immunologicznej i aktywacji limfocytów T pacjenta, co powoduje wydzielanie czynników niszczących komórki nowotworowe.

Istnieje wiele rodzajów przeciwciał bispecyficznych różniących się budową, wielkością cząsteczki, czasem półtrwania i drogą podawania. Pierwszym przeciwciałem bispecyficznym wprowadzonym do praktyki klinicznej był *blinatumumab* (anty-CD19, anty-CD3) zarejestrowany do leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z prekursorowych komórek B. Standardem leczenia chorych na oporne postaci chłoniaka DLBCL oraz chłoniaka grudkowego stały się przeciwciała bispecyficzne skierowane przeciw antygenom CD20 i CD3, takie jak: *mosunetuzumab*, *glofitamab* i *epkorytamab*. Przeciwciała bispecyficzne są również stosowane w leczeniu chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. Wszystkie łączą się z antygenem CD3 na limfocytach T, mają natomiast inne cele na komórce szpiczakowej: *teklitamab* i *erlantamab* są skierowane przeciw antygenowi BCMA a *talkwetamab* przeciw GPRC5D.

TECHNOLOGIA CAR-T

Technologia CAR-T stanowiła przełom w leczeniu chłoniaków B-komórkowych i ostrej białaczki limfoblastycznej. Jej wprowadzenie pozwoliło na uzyskanie remisji u chorych, dla których nie było wcześniej żadnych skutecznych metod leczenia. W przeciwieństwie do przeciwciał monoklonalnych które są formą immunoterapii biernej, CAR-T jest terapią komórkową, określaną jako „żywy lek”.

W uproszczony sposób można ją opisać następująco: limfocyty T są pobierane od pacjenta metodą leukaferazy, namnażane i aktywowane poza organizmem pacjenta, następnie przy pomocy wektorów wirusowych wprowadza się do nich chimerowe receptory antygenowe. Tak przygotowane CAR-T są podawane pacjentowi drogą infuzji dożylniej. Przed podaniem CAR-T stosowane jest leczenie limfodeplecyjne (zmniejszenie liczby limfocytów T w organizmie chorego) w postaci chemioterapii w celu zwiększenia skuteczności immunoterapii.

Terapia CAR-T w postaci różnych produktów jest zarejestrowana w krajach EU w leczeniu chorych na:

- oporną nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną z prekursorowych komórek B,
- chłoniaka DLBCL,
- chłoniaka z komórek płaszczu,
- chłoniaka grudkowego,
- szpiczaka plazmocytowego.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE CAR-T

Działania niepożądane występujące w krótkim czasie po podaniu CAR-T takie jak zespół wydzielania cytokin (*Cytokine Release Syndrome, CRS*) oraz neurotoksyczność (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) związane są przede wszystkim z aktywacją limfocytów T, natomiast długoterminowe działania niepożądane (zakażenia) wynikają z deplecji limfocytów B.

Z uwagi na podobny mechanizm działania – objawy niepożądane CAR-T i przeciwciał bispecyficznych są zbliżone, chociaż w przypadku tych drugich są one mniej nasilone.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE ANTY PD-1 W LECZENIU GUZÓW LITYCH I CHŁONIAKA HODGKINA

Zupełnie inna strategia, znacznie szerzej niż w hemato-

logii stosowana w terapii guzów litych polega na stosowaniu przeciwciał blokujących punkty kontroli immunologicznej, których wysoka ekspresja na limfocytach T u chorych na nowotwory wiąże się z osłabieniem ich funkcji cytotoksycznej i tzw. „wyczerpaniem” (*exhausted T cells*). Zablokowanie antygenów PD-1 czy CTLA-2 przez inhibitory punktów kontrolnych (*check-point inhibitors*), czyli przeciwciała anty PD-1 lub CTLA-4, wpływa na zwiększenie funkcji cytotoksycznych i aktywację limfocytów T, które skutecznie niszczą komórki nowotworowe.

Metoda ta polega zatem nie na bezpośrednim niszczeniu komórek nowotworowych, lecz przywróceniu prawidłowej funkcji układu odporności. Ze względu na uniwersalny mechanizm działania stosowana jest w wielu rodzajach nowotworów.

Pośród leków z tej grupy dwa przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 (*niwolumab, pembrolizumab*) są zarejestrowane w leczeniu chorych na oporną nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina.

PODSUMOWANIE

Postęp w leczeniu chorych na nowotwory układu chłonnego jest w szczególności związany z nowymi metodami immunoterapii, których dynamiczny rozwój obserwujemy w ostatnim czasie. Prowadzonych jest wiele badań przedklinicznych i klinicznych z nowymi terapiami oraz już istniejącymi w nowych schematach, nowych wskazaniach i wcześniejszych liniach leczenia.

Należy podkreślić, że większość przedstawionych wyżej, nowoczesnych metod immunoterapii, które uratowały życie wielu chorych na nowotwory układu chłonnego jest dostępnych dla chorych w Polsce w ramach programów lekowych, a kolejne są oceniane w toczących się procesach refundacyjnych.



APEL

RATUNEK NA RANY
OPATRUNKI PODCIŚNIENIOWE

Aleksandra Rudnicka – rzecznik osób objętych opieką paliatywną i Anna Nowakowska – prezes Stowarzyszenia Onkologicznego SANITAS apelują o wsparcie Kliniki Medycyny Paliatywnej WUM w zakupie aparatów leczenia podciśnieniowego ran.

TWOJA OFIARNOŚĆ MOŻE PRZYNIEŚĆ ULGĘ W CIERPIENIU PACJENTOM PALIATYWNYM, JEST SZANSĄ NA WYLECZENIE GŁĘBOKICH, DRAŻĄCYCH RAN.

Wpłaty na konto: **10 1020 2980 0000 2202 0112 1003** z dopiskiem **RANY**



FINANSOWANIE OZNACZEŃ IMMUNOHISTOCHEMICZNYCH

Dr Michał Chrobot, kierownik Działu Kontraktowania, Rozliczeń i Statystyki Medycznej w Świętokrzyskim Centrum Onkologii, prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Koderów Medycznych wyjaśnia, jak są obecnie finansowane testy immunohistochemicznych, dlaczego ten sposób płacenia jest niekorzystny dla świadczeniodawców i przedstawia propozycje ich rozliczania, które zniósłby barierę dostępu do tego świadczenia dla pacjentów.



Aktualnie w polskim systemie ochrony zdrowia testy immunohistochemiczne (IHC) – w tym HER, PD-L1 czy MMR – nie są odrębnie finansowane przez NFZ. Nie oznacza to jednak, że badanie PD -L1, które jest podstawą do kwalifikacji pacjenta do leczenia immunoterapią nie jest finansowane przez NFZ (nie jest świadczeniem gwarantowanym). Takie rozwiązanie stanowi wyzwanie dla ośrodków, które zajmują się diagnostyką pacjentów z nowotworami, ale nie realizują programów lekowych.

ROZLICZANIE IHC JAKO KOSZTU ŚWIADCZENIA ZABIEGOWEGO

Badania IHC są kosztem świadczenia zabiegowego i w sytuacjach opisanych w zaleceniach klinicznych (EBM) winny być składową badania histopatologicznego. Z kolei koszt tego badania (hist.-pat.) co do zasady jest pokrywany z przychodu placówki za inne świadczenia gwarantowane:

- świadczenie zabiegowe w poradni;
- świadczenie zabiegowe w oddziale;
- ryczałt za diagnostykę w programie lekowym (w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego).

FINANSOWANIE IHC W RAMACH ŚWIADCZEŃ DO SUMOWANIA (JGPATO)

W przypadku ośrodków posiadających certyfikat Ministerstwa Zdrowia w zakresie patomorfologii badania histopatologiczne w diagnostyce nowotworów mogą być dodatkowo finansowane przez NFZ we ramach świadczeń do sumowania (tzw. JGPato):

1) w ramach umowy na AOS:

- 05.00.0000108 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej w AOS – materiał onkologiczny mały – 217 punktów,
- 05.00.0000109 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej w AOS – materiał onkologiczny specjalny – 796 punktów.

2) w ramach umowy na SZP, tj.:

- 53.01.0001653 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej – materiał onkologiczny mały – 161 punktów,

- 53.01.0001654 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej – materiał onkologiczny duży – 918 punktów,
- 53.01.0001655 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej – materiał onkologiczny specjalny – 776 punktów,
- 53.01.0001656 – dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej – materiał śródoperacyjny – 402 punkty.

W celu rozliczenia dodatkowego kosztu badania patomorfologicznego należy:

- posiadać własną pracownię patomorfologiczną (nie może to być pracownia/zakład podwykonawcy);
- pracownia musi uzyskać certyfikat akredytacyjny MZ w zakresie działalności jednostki diagnostyki patomorfologicznej;
- wynik oceny musi wynieść minimum 75% możliwej do uzyskania liczby punktów;
- przedstawić w OW NFZ odpowiedni dokument potwierdzający uzyskanie uprawnień (certyfikat);
- badanie histopatologiczne powinno zostać wykonane w odpowiednim standardzie jakościowym;
- rozliczyć pobyt szpitalny w zakresie Pakietu Onkologicznego.

W przypadku nie spełnienia któregokolwiek z powyższych wymagań, pomimo wykonania podobnych procedur i ponieśnięcia kosztów, do rozliczenia zostanie wskazana tylko grupa JGP, adekwatna do pobytu pacjenta w szpitalu lub porada zabiegowa w AOS, a badanie histopatologiczne i ewentualne oznaczenia IHC, stanowią koszt świadczenia.

IHC NIEOPŁACALNE ŚWIADCZENIE

Należy podkreślić, iż **za wykonanie przez placówkę badania histopatologicznego z oznaczeniami immunohistochemicznymi NFZ płaci tyle samo, co za badanie bez tych oznaczeń**, dlatego też wykonywanie testów immunohistochemicznych odbywa się tylko i wyłącznie w ośrodkach i na potrzeby kwalifikacji pacjenta do leczenia, tam gdzie posiadanie wyniku wpływa na decyzję terapeutyczną lekarza lub konsylium wielospecjalistycznego.

JAK ROZWIĄZAĆ SYTUACJĘ FINANSOWANIA IHC

W związku z powyższym, aby znieść barierą kosztową zlecenia oznaczeń immunohistochemicznych należy wprowadzić ich odrębne finansowanie, analogicznie jak ma to miejsce w badaniach genetycznych.

Należy podkreślić, iż finansowanie to było skutecznie testowane w ramach pilotażu JGPato, gdzie wykonanie badań immunohistochemicznych było odrębnym produktem do sumowania ze świadczeniem zabiegowym.

Alternatywą, ale zdecydowanie mniej skuteczną w praktyce, byłoby wprowadzenie standardów diagnostyki histopatologicznej w nowotworach, tak aby wymóg wykonania badania immunohistochemicznego był standardem diagnostycznym u każdego pacjenta, z obowiązkiem raportowania do NFZ (wraz z poradą zabiegową lub hospitalizacją) adekwatnego kodu ICD-9 dla badania histopatologicznego oraz badania immunohistochemicznego.

LECZENIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH IMMUNOTERAPII

Dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, profesor Politechniki Wrocławskiej przedstawia mechanizm powstawania działań niepożądanych immunoterapii, ich rodzaje oraz sposób leczenia. Profesor podkreśla konieczność edukowania pacjentów oraz ich rodzin na temat możliwych toksyczności immunoterapii, stałego monitorowania chorych pod kątem wystąpienia irAEs (powikłań immunologicznych) oraz podejmowanie odpowiednich działań natychmiast w momencie ich wystąpienia.



Ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu onkologicznym. Stało się to dzięki zmianie strategii leczenia onkologicznego polegającej na walce z chorobą nowotworową poprzez aktywację układu immunologicznego. Dzięki zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), do których należą przeciwciała monoklonalne anti-CTLA-4 (*anti--cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) oraz anti-PD-1/PD-L1 (*anti-programmed cell death 1/ligand 1*), znacznie wydłużyło się przeżycie chorych na nowotwory, a w części przypadków doszło nawet do ich całkowitego wyleczenia.

IMMUNOTERAPIA W ONKOLOGII

Obecnie zostały zarejestrowane przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) lub/i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) następujące ICIs:

- anti-CTLA-4 (*ipilimumab, tremelimumab*),
- anti-PD-1 (*niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab, retifanlimab, tislelizumab, toripalimab*),
- anti-PD-L1 (*atezolizumab, atezolizumab podskórny, avelumab, durvalumab*),
- połączenie anti-CTLA-4 z anti-PD-1 (*ipilimumab z niwolumabem*),
- połączenie anti-PD-1 z LAG-3 (*niwolumab z relatlimabem*).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE IMMUNOTERAPII

Niestety, stosowanie ICIs wiąże się również z występowaniem swoistych toksyczności – tak zwanych **powikłań immunologicznych** (irAEs, *immune-related adverse events*). Uważa się, że za rozwój irAEs są odpowiedzialne te same mechanizmy, za pomocą których ICIs wywierają działanie przeciwnowotworowe. Są to mianowicie aktywowane

limfocyty T wymykające się ośrodkowej kontroli z powodu zahamowania punktów kontrolnych układu odpornościowego.

Powikłania immunologiczne są związane z aktywacją układu immunologicznego i mogą dotyczyć każdego narządu lub układu. Nierzadko pojawiają się w kilku narządach równocześnie. Dodatkowo mogą one występować na różnym etapie leczenia, często nawet po zakończeniu immunoterapii. Niezwykle ważne jest więc edukowanie pacjentów oraz ich rodzin na temat możliwych toksyczności immunoterapii oraz stałe monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia irAEs i podejmowanie odpowiednich działań natychmiast w momencie ich wystąpienia.

Najczęstsze irAEs dotyczą układów: skórno, pokarmowe, wątrobowe, endokrynologiczne, oddechowe oraz mięśniowo-szkieletowe.

Zmiany skórne

Najczęściej obserwowanymi irAEs są zmiany skórne, występujące u około 30-50% pacjentów. Mogą one obejmować wysypki plamisto-grudkowe, świąd, suchość skóry oraz objawy przypominające łuszczycę lub atopowe zapalenie skóry. Objawy te zazwyczaj mają charakter łagodny, ale mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjenta.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Równie często występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie biegunki i zapalenie jelita grubego. Ocenia się, że objawy ze strony układu pokarmowego dotyczą 10-20% chorych. Objawy kliniczne obejmują wodnistą biegunkę, bóle brzucha, a w cięższych przypadkach także domieszkę krwi w stolcu i cechy odwodnienia. **Objawy ze strony przewodu pokarmowego zawsze wymagają pilnej konsultacji lekarskiej.**

Wątrobowe działania niepożądane

Wątrobowe działania niepożądane występują u około 5-10% pacjentów i często mają charakter bezobjawowy, ujawniając się dopiero w badaniach laboratoryjnych jako podwyższone aktywności aminotransferaz (ALT, AST). W rzadszych przypadkach może dojść do rozwoju objawowej hepatotoksyczności z osłabieniem, nudnościami czy nawet żółtaczką.

Toksyczności endokrynologiczne

Kolejną ważną grupę stanowią toksyczności endokrynologiczne, występujące u 5-10% pacjentów. Mogą one obejmować zapalenie tarczycy, prowadzące do jej nadczynności lub niedoczynności, zapalenie przysadki mózgowej oraz niedoczynność nadnerczy. Objawy kliniczne są często niespecyficzne – zmęczenie, zaburzenia apetytu, bóle głowy, hipotonia (obniżone ciśnienie), co może opóźniać rozpoznanie.

Toksyczność płucna

Toksyczność płucna (*pneumonitis*) należy do rzadszych, ale potencjalnie groźnych powikłań, obserwowanych u 3-5% pacjentów. Objawy obejmują suchy kaszel, duszność, gorączkę oraz zmiany zapalne widoczne w badaniach obrazowych klatki piersiowej. Ze względu na możliwość progresji do niewydolności oddechowej, *pneumonitis* wymaga szybkiej diagnostyki i leczenia.

Działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego

Warto również wspomnieć o działaniach niepożądanych dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego. Choć występują one rzadziej, mogą prowadzić do znacznego pogorszenia sprawności fizycznej pacjenta. Do najczęstszych objawów należą bóle stawów, bóle mięśni, a także objawy zapalenia mięśni (*myositis*), które w niektórych przypadkach mogą być związane z podwyższeniem poziomu kinazy kreatynowej (CK) we krwi.

Chociaż toksyczności immunologiczne o charakterze skórno, pokarmowym czy endokrynologicznym występują najczęściej, nie można pominąć rzadszych, ale znacznie groźniejszych powikłań, które mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta.

Do tej grupy zaliczamy działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerwowego oraz krwiotwórczego.

Toksyczność kardiologiczna

Toksyczność kardiologiczna w leczeniu immunoterapią, choć występuje rzadko (poniżej 1% pacjentów), wiąże się z wysoką śmiertelnością. Najczęstszym powikłaniem jest zapalenie mięśnia sercowego (*myocarditis*), które może pojawić się nagle i prowadzić do ciężkiej niewydolności serca, arytmii lub nagłego zgonu. Inne możliwe powikłania to zapalenie osierdzia, niewydolność serca oraz arytmie nadkomorowe i komorowe. Objawy są niespecyficzne i mogą obejmować duszność, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca lub omdlenia. **W przypadku podejrzenia kardiotoxyczności, konieczna jest szybka diagnostyka (m.in. EKG, echokardiografia, troponiny) i leczenie immunosupresyjne.**

Neurologiczne działania niepożądane

Neurologiczne irAEs również należą do rzadkości (około 1-3%), ale mogą manifestować się bardzo różnorodnie i niekiedy w sposób gwałtowny. Do najczęstszych powikłań należą: zapalenie nerwów obwodowych (np. zespół Guillain-Barré), zapalenie mózgu (*encefalitis*), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a także miastenia i objawy przypominające stwardnienie rozsiane. Klinicznie objawia się to niedowładami,

zaburzeniami czucia, zaburzeniami równowagi, bólami głowy, drgawkami, a w cięższych przypadkach – śpiączką. Szybka ocena neurologiczna, badania obrazowe (MRI) oraz oznaczenie autoprzeciwciał są niezbędne w diagnostyce.

Immunologiczne powikłania hematologiczne

Immunologiczne powikłania hematologiczne są bardzo rzadkie, ale mogą obejmować zagrażające życiu stany, takie jak: niedokrwistość aplastyczna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (AIHA), małopłytkowość immunologiczna (ITP) czy neutropenia. Objawy mogą obejmować zmęczenie, bladość, skłonność do krwawień i siniaków, a także nawracające infekcje. Diagnostyka obejmuje morfologię krwi, badania hemolityczne oraz biopsję szpiku, jeśli jest to konieczne. Leczenie opiera się głównie na kortykosteroidach, immunoglobulinach lub lekach immunosupresyjnych.

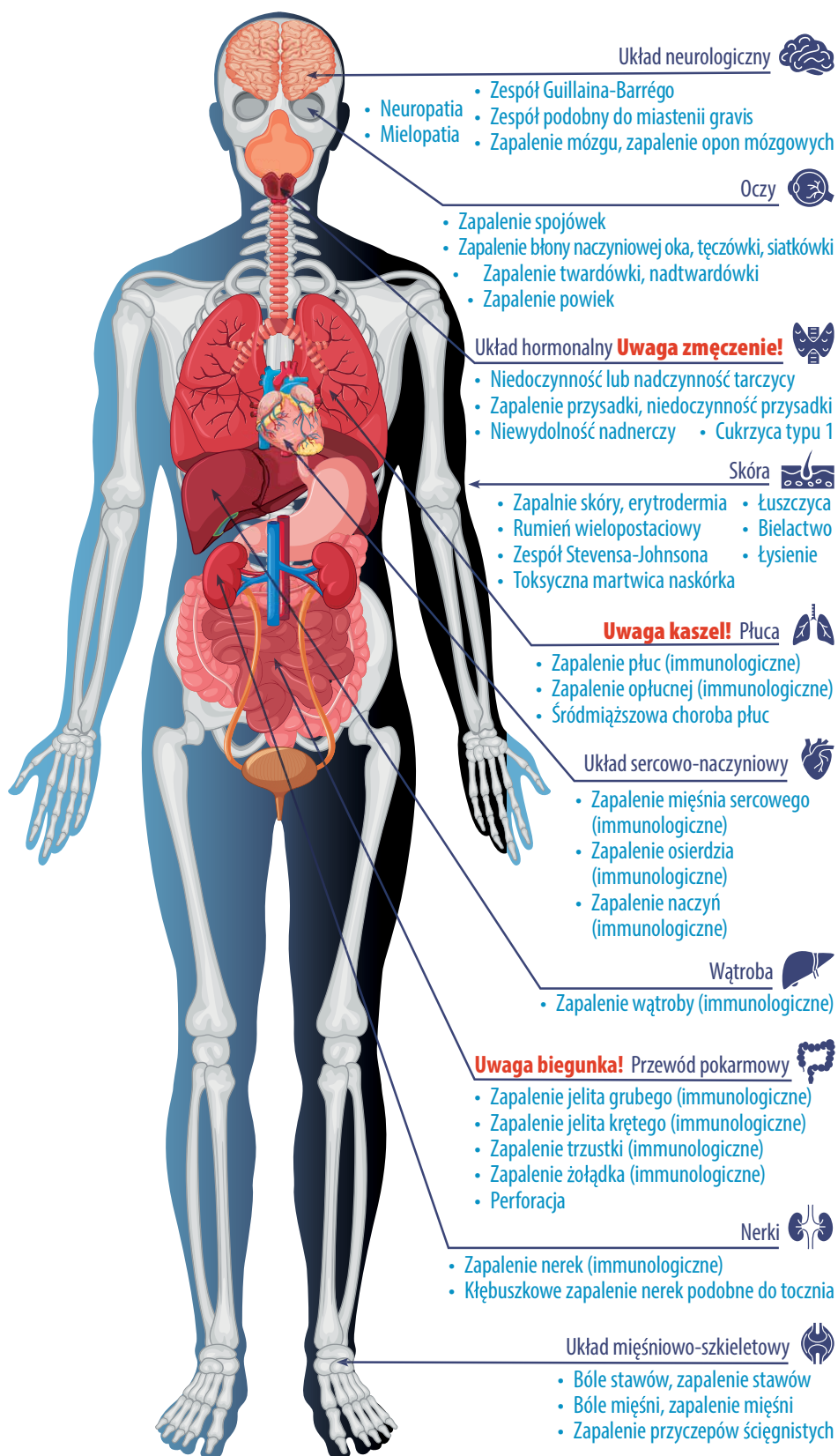
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU irAEs

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że początkowo niewielkie objawy mogą ulec w krótkim czasie znacznemu nasileniu i prowadzić do ciężkiego przebiegu irAEs. W wielu przypadkach ICIs mogą być czasowo przerwane z powodu toksyczności i w momencie, gdy toksyczność ustąpi (zwykle do objawów $\leq$ G1 przy stosowaniu $\leq$ 10 mg ekwiwalentu *prednizonu* na dobę), można powrócić do terapii.

Leczeniem z wyboru w większości przypadków irAEs w stopniu wyższym niż G1 są glikokortykoidy. U większości chorych dochodzi do ustąpienia lub złagodzenia objawów toksyczności immunologicznej po podaniu glikokortykosteroidów w odpowiednich dawkach. Niestety, w niektórych przypadkach toksyczności immunologiczne nie będą reagowały na leczenie glikokortykosteroidami i może dochodzić



Reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) związane z immunoterapią mogą dotyczyć każdego narządu



do tzw. oporności na steroidoterapię lub zależności od steroidoterapii, inaczej steroidozależność (ang. *steroid-dependent*), którą definiujemy jako zaostrenie objawów irAE podczas zmniejszania dawki steroidów. Możliwe jest również wystąpienie tzw. nawrotowych irAE (ang. *relapse irAE*), gdy objawy irAE występują ponownie po zmniejszeniu dawki lub po ponownym zastosowaniu leczenia ICIs. Należy zauważyć, że około 10% wszystkich przypadków irAEs wykazuje steroidooporność lub steroidozależność. Stanowi to poważny problem, ponieważ w przypadku braku skuteczności glikokortykoidów lub bardzo znacznego nasilenia irAEs należy zastosować również inne formy immunosupresji.

Należy zwrócić uwagę, że obecnie w wielu badaniach potwierdzono związek występowania irAEs z lepszą odpowiedzią na leczenie immunologiczne oraz dłuższym czasem przeżycia chorych.

Dlatego tak ważne jest umiejętne rozpoznawanie irAEs, określenie stopnia nasilenia oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia, co z pewnością przełoży się na wyniki terapii oraz poprawę rokowania pacjentów.

APLIKACJA OWPK BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII

OWPK Bezpieczeństwo Immunoterapii to pierwsza polska aplikacja dla lekarzy, która pomaga w zarządzaniu działaniami niepożądanymi immunoterapii i właściwym ich leczeniu. Pozytywnie wpływa na optymalizację czasu pracy lekarza i bezpieczeństwo chorego. Umożliwia szybki dostęp do aktualnych danych i dostosowanie terapii do potrzeb konkretnego pacjenta.



POŻEGNANIE GLADIATORA

Odszedł od nas Tadeusz Włodarczyk, prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego.

Nade wszystko w swym życiu stawiał dobro pacjentów, dla których tworzył „Gladiatora” i do którego przez 23 lata przyciągnął tysiące sympatyków i specjalistów z dziedziny urologii i onkologii. Dla nich organizował tłumne sympozja i spotkania świąteczne, gdzie dzielił się opłatkami ze wszystkimi, bo znał ich z imienia i nazwiska. Do setek wolontariuszy wysyłał nasz biuletyn i broszury edukacyjne, a na infolinii cierpliwie odpowiadał często na niecierpliwie pytania. Nie stroił się w biały kitel lekarski, ale zawsze starał się, aby potrzebujący mógł otrzymać pomoc.

Był wymagającym prezesem, niektórzy życzliwi się, że „upierdliwym”. „Gladiator” to było jego dzieło, ukochane, o które zabiegał u sponsorów i darczyńców, aby nie brakło środków na tę działalność. Różnie bywało z ich pozyskiwaniem, ale na koniec nie było takiego wydarzenia, którego by nie mógł zorganizować i ściągnąć specjalistów z najwyższej półki. Chciał jeszcze doczekać hucznych obchodów 25-lecia istnienia Stowarzyszenia, które już przygotowywał, ale się nie udało. Do ostatka interesował się treścią i formą graficzną najnowszego biuletynu, którego edycji nie doczekał. Teraz to wszystko poprowadzą inni.



Tadeusz Włodarczyk zmagał się z długotrwałą chorobą, której nie poddawał się do ostatka. Jeszcze planował po raz ostatni udać się do Madrytu na obrady Koalicji Pacjentów z Rakiem Nerki IKCC, gdzie 5 i 6 kwietnia miał spotkać się z wieloma znajomymi z organizacji pacjentów z całego świata, tak jak czynił to od lat. Nie zdążył. Znamienne jest, że tego samego dnia 20 lat temu odszedł Papież Polak, Jan Paweł II.

Prezisie Tadeuszu, piękne życie, pozostań z nami!

<http://gladiator-prostata.pl/pozegnanie-gladiatora/>

ZMIANA PARADYGMATU W TERAPII ZŁOŚLIWYCH GUZÓW MÓZGU

Dr. hab. n. med. Tomasz Tykocki, prof. Uniwersytetu Medycznego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, neurochirurg w Szpitalu Dziecięcym im. prof. dr. med. Jana Bogdanowicza w Warszawie, przy ul. Niekłańskiej przedstawia nową metodę terapii rozlanego glejaka pnia mózgu u dzieci, szczególnego i wyjątkowo dramatycznego rodzaju glejaka złośliwego. Metoda łączy immunoterapię CAR-T z innowacyjną metodą chirurgiczną CED.

Terapia glejaków złośliwych, a w szczególności glejaka wielopostaciowego, to jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii. Mimo że nauka i medycyna bardzo się rozwinęły, nadal nie udało się opracować leczenia, które byłoby w pełni skuteczne i pozwalało na trwałe wyleczenie tej choroby. Powodem jest wyjątkowa złożoność samego guza – to nowotwór, który potrafi bardzo szybko się rozwijać, zmieniać swoje właściwości i dostosowywać się do podawanych terapii. Co więcej, jego mikrośrodowisko – czyli wszystko to, co otacza komórki nowotworowe w mózgu – działa jak swoista tarcza ochronna, która nie tylko chroni guz przed leczeniem, ale wręcz aktywnie wspiera jego dalszy rozwój.

BARIERA KREW-MÓZG

Jednym z największych problemów w terapii glejaków jest naturalna bariera ochronna naszego mózgu – tak zwana bariera krew-mózg. Choć na co dzień chroni nasz mózg przed infekcjami i toksynami, w przypadku nowotworu staje się poważną przeszkodą. Powoduje bowiem, że wiele leków – w tym klasyczna chemioterapia – **nie jest w stanie dotrzeć w wystarczającym stężeniu do guza**. Nawet *temozolomid*, najczęściej stosowany lek w glejakach, choć częściowo przekracza tę barierę, często okazuje się niewystarczająco skuteczny. Komórki nowotworowe nie tylko przeżywają, ale też potrafią „wypompowywać” lek z wnętrza komórki lub uaktywniać mechanizmy naprawcze, które niwelują jego działanie. W efekcie guz szybko odnawia się i ponownie rośnie, często jeszcze bardziej oporny niż wcześniej.

WIELOKIERUNKOWOŚĆ W LECZENIU GLEJAKA

Aby skutecznie leczyć glejaka, konieczne jest podejście wielokierunkowe – chirurgiczne usunięcie guza, radioterapia, chemioterapia, a coraz częściej także terapie biologiczne i immunoterapia. Jedną z najbardziej obiecujących metod

przyszłości jest **terapia CAR-T**, czyli *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*. To innowacyjna forma immunoterapii, która polega na wykorzystaniu własnych komórek odpornościowych pacjenta – limfocytów T – po ich specjalnym przekształceniu w laboratorium. Komórki te zostają wyposażone w sztuczne receptory (CAR), które pozwalają im rozpoznawać konkretne cechy komórek nowotworowych i je niszczyć.

TERAPIA CAR-T – CO TO JEST I JAK DZIAŁA?

Terapia CAR-T, czyli *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*, to nowoczesna forma immunoterapii, która polega na genetycznym przeprogramowaniu własnych komórek odpornościowych pacjenta – tzw. limfocytów T – w taki sposób, aby były zdolne do rozpoznania i zniszczenia komórek nowotworowych. Kluczowym elementem tej technologii jest tzw. chimeryczny receptor antygenowy (CAR), czyli sztucznie wprowadzony do limfocytów T receptor, który rozpoznaje specyficzny antygen znajdujący się na powierzchni komórek guza. Proces leczenia obejmuje pobranie krwi od pacjenta, izolację limfocytów T, ich modyfikację genetyczną w warunkach laboratoryjnych, namnażanie zmodyfikowanych komórek oraz ponowne podanie pacjentowi. Te „uzbrojone” limfocyty mają zdolność celowanego ataku na nowotwór.

W kontekście glejaków złośliwych, CAR-T jest obiektem intensywnych badań klinicznych.

W odróżnieniu od guzów układu krwiotwórczego (jak białaczki, chłoniaki, szpiczak plazmocytowy), gdzie CAR-T już odnosi sukcesy, zastosowanie tej metody w guzach mózgu jest bardziej skomplikowane. Jednym z wyzwań jest bariera krew-mózg, która ogranicza dostęp komórek CAR-T do tkanek mózgowych.



Ponadto glejaki wykazują dużą zmienność i mogą nie wyrażać antygenu docelowego w każdej komórce, co zwiększa ryzyko nawrotu choroby.

CED – KONWEKCYJNE PODAWANIE LEKÓW I KOMÓREK DO MÓZGU

Aby pokonać barierę krew–mózg i skutecznie dostarczyć terapię CAR-T bezpośrednio do miejsca guza, coraz częściej wykorzystuje się innowacyjną metodę zwaną **CED – Convection-Enhanced Delivery**, czyli konwekcyjne wspomagane dostarczanie. To technika, która pozwala na bezpośrednie podanie leku, terapii genowej lub komórek CAR-T do mózgu za pomocą cienkich kaniul wprowadzonych bezpośrednio do miąższu mózgu, w rejon guza lub łożu pooperacyjnej.

W odróżnieniu od klasycznego podania dożylnego, w którym lek krąży w całym organizmie i tylko w małej ilości dociera do mózgu, CED umożliwia **lokalne i kontrolowane dostarczenie terapeutyku z pominięciem bariery krew–mózg**. Lek lub komórki podawane są z niskim, stałym ciśnieniem, co powoduje ich rozprzestrzenianie się przez przestrzenie śródmiąższowe w mózgu – na zasadzie konwekcji, czyli przepływu płynu w odpowiednio kontrolowanym kierunku.

W przypadku terapii CAR-T stosowanej u pacjentów z glejakiem, metoda CED może umożliwić skuteczniejsze „dostarczenie” tych komórek bezpośrednio do środowiska guza.

Dzięki temu omija się problem niewystarczającego przenikania komórek odpornościowych przez barierę krew–mózg, a także zwiększa się szansa na uzyskanie wyższego stężenia terapeutycznego dokładnie tam, gdzie jest potrzebne – w obrębie guza i jego bezpośredniego otoczenia.

NOWE MOŻLIWOŚCI, ALE TEŻ NOWE WYZWANIA

Choć metoda CED i CAR-T razem tworzą obiecujące połączenie w leczeniu guzów mózgu, nadal pozostają istotne wyzwania. Przede wszystkim dotyczy to bezpieczeństwa – precyzyjne umieszczenie kaniul w mózgu wymaga dużej dokładności i doświadczenia, a ewentualne błędy mogą prowadzić do powikłań neurologicznych. Dodatkowo podawanie komórek CAR-T bezpośrednio do mózgu wiąże się z ryzykiem wywołania nadmiernej odpowiedzi zapalnej, co może prowadzić do obrzęku mózgu.

BADANIA KLINICZNE W CAR-T NA ŚWIECIE

Wiodące ośrodki badawcze na świecie, takie jak **Memorial Sloan Kettering Cancer Center** (Nowy Jork), **City of Hope** (Kalifornia), **Dana-Farber Cancer Institute** (Boston) oraz **NIH i University of Pennsylvania**, prowadzą intensywne badania

nad zastosowaniem CAR-T u pacjentów z glejakami. W szczególności zespół dr Christine Brown w City of Hope od kilku lat prowadzi badania kliniczne nad CAR-T celowanymi przeciwko EGFRvIII, a niektóre próby są połączone właśnie z podaniem konwekcyjnym (CED). Również w Europie, np. w instytutach w Niemczech i Szwecji, trwają badania nad modyfikacją CAR-T w taki sposób, aby były one bardziej odporne na immunosupresyjne mikrośrodowisko guza.

Należy podkreślić, że terapia CAR-T w guzach mózgu nadal znajduje się w fazie badań klinicznych i nie jest jeszcze standardowym leczeniem. Trudności związane z heterogennością glejaka (czyli zmiennością komórek nowotworowych), ryzykiem działań niepożądanych, takich jak obrzęk mózgu czy nadmierna reakcja zapalna, a także złożonością podania, sprawiają, że terapia ta wymaga dalszych udoskonaleń.

ZINDYWIDUALIZOWANE PODEJŚCIE DO LECZENIA GLEJAKÓW

Niemniej jednak to właśnie **takie terapie spersonalizowane**, czyli dostosowane indywidualnie do biologii konkretnego guza i danego pacjenta, otwierają nowy rozdział w leczeniu guzów mózgu.

Zmiana paradygmatu w terapii glejaków złośliwych nie polega więc na wynalezieniu jednego cudownego leku, ale na odejściu od „jednego schematu dla wszystkich” na rzecz inteligentnego, wielodyscyplinarnego podejścia, które łączy nowoczesną chirurgię, leczenie miejscowe, immunoterapię i personalizację terapii.

Choć do celu jeszcze daleko, to jesteśmy na drodze, która z każdym rokiem daje pacjentom większą nadzieję.

ROZLANE GLEJAKI PNIA MÓZGU U DZIECI – NAJTRUDNIEJSZY PRZECIWNIK

Szczególnym i wyjątkowo dramatycznym rodzajem glejaka złośliwego są **rozlane glejaki śródmostowe** u dzieci, znane pod nazwą **DIPG** (*Diffuse Intrinsic Pontine Glioma*). Są to nowotwory, które rozwijają się głęboko w strukturach pnia mózgu, głównie w moście – części odpowiedzialnej za podstawowe funkcje życiowe, takie jak oddychanie, praca serca czy połykanie.

Ze względu na swoje położenie DIPG są praktycznie **nieoperacyjne** – chirurgiczne usunięcie guza jest niemożliwe bez ryzyka poważnego, trwałego uszkodzenia mózgu. Choroba ta dotyka głównie dzieci w wieku od 5 do 10 lat. Mimo intensywnych badań, obecnie dostępne leczenie ma charakter wyłącznie paliatywny – czyli skupia się na łagodzeniu objawów i wydłużeniu życia, nie na wyleczeniu.

Standardem jest radioterapia, która może czasowo poprawić stan dziecka, ale nie zatrzymuje progresji choroby. Chemioterapia zazwyczaj nie przynosi efektów, głównie z powodu bariery krew–mózg oraz biologicznej oporności guza.

Mediana przeżycia wynosi zaledwie 9-12 miesięcy od rozpoznania. Statystycznie mniej niż 1% dzieci przeżywa 5 lat od diagnozy.

To jeden z najtragiczniejszych scenariuszy w onkologii dziecięcej.

NOWA NADZIEJA W LECZENIU DIPG – PIONIERSKIE BADANIA CAR-T Z CED NA ŚWIECIE

W ostatnich latach pojawiły się jednak promienie nadziei. Najwięcej uwagi przyciągają badania nad immunoterapią, a zwłaszcza terapią CAR-T. Podobnie jak w glejakach wielopostaciowych u dorosłych, także w DIPG trwają prace nad stworzeniem terapii, które „przeprogramują” własne komórki odpornościowe dziecka, aby były w stanie rozpoznać i zniszczyć komórki guza. W szczególności badane są CAR-T celowane przeciwko receptorowi GD2 – białku, które jest często obecne na komórkach DIPG.

Jednym z przełomowych badań było to przeprowadzone przez **Stanford University i Children's National Hospital** w Waszyngtonie, w którym podano dzieciom CAR-T komórki modyfikowane do rozpoznawania GD2. Wstępne wyniki wykazały obiecujące reakcje – u niektórych pacjentów doszło do zmniejszenia objawów neurologicznych i zahamowania wzrostu guza. Jednak tradycyjne podanie dożylnie nie zawsze gwarantuje, że komórki CAR-T dotrą w wystarczającej ilości do pnia mózgu.

Badania nad CAR-T z użyciem CED w DIPG są prowadzone m.in. w **Memorial Sloan Kettering Cancer Center** w Nowym Jorku, gdzie prowadzony jest pionierski program CAR-T dla dzieci z glejakami pnia mózgu. Także ośrodki europejskie – jak **Gustave Roussy Institute** w Paryżu czy **Great Ormond Street Hospital** w Londynie – rozwijają protokoły leczenia eksperymentalnego z wykorzystaniem terapii genowych i immunoterapii, skierowanych do najmłodszych pacjentów.

Choć terapia CAR-T z wykorzystaniem CED nadal znajduje się w fazie badań klinicznych, **pierwsze wyniki dają realną nadzieję** tam, gdzie do tej pory jej nie było. To ogromny krok naprzód w leczeniu nowotworów, które jeszcze niedawno były uważane za absolutnie nieuleczalne. Terapie te wciąż niosą ze sobą ryzyko – takie jak reakcje zapalne, neurotoksyczność czy konieczność intensywnego leczenia wspomagającego – ale postęp technologii i doświadczenie zespołów klinicznych pozwalają coraz lepiej je kontrolować.

Dla rodzin dzieci z DIPG każda nadzieja jest bezcenna. Terapia CAR-T z konwekcyjnym podaniem może w przyszłości przekształcić rokowanie z nieuchronnego w chorobę przewlekłą lub nawet potencjalnie wyleczalną. Droga do tego celu jest jeszcze długa, ale jest to kierunek, który zmienia krajobraz onkologii dziecięcej.

NIE KOMERCYJNE BADANIE KLINICZNE W LECZENIU DIPG CAR-T/CED W POLSCE

W Polsce również trwają intensywne przygotowania do wprowadzenia nowoczesnych terapii komórkowych u dzieci z nowotworami mózgu, w tym rozwoju terapii CAR-T przeznaczonych do leczenia guzów pnia mózgu. Szczególne znaczenie ma **inicjatywa planowana w Szpitalu Dziecięcym przy ul. Niekańskiej w Warszawie**, gdzie opracowywany jest innowacyjny program leczenia dzieci z rozlanymi glejakami pnia mózgu i innymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. Program zakłada zastosowanie terapii CAR-T podawanych bezpośrednio do mostu mózgu z wykorzystaniem techniki konwekcyjnego wspomaganego dostarczania (CED), co pozwala na skuteczne ominięcie bariery krew–mózg i dotarcie komórek terapeutycznych bezpośrednio do zmiany nowotworowej.

To przedsięwzięcie stanowi duże wyzwanie – nie tylko pod względem medycznym i technologicznym, ale również organizacyjnym i ekonomicznym.

Wymaga zaawansowanego zaplecza klinicznego oraz ścisłej współpracy wielospecjalistycznego zespołu: onkologów dziecięcych, neurochirurgów, immunologów i intensywiistów.

Zespół Szpitala Dziecięcego przy ul. Niekańskiej w Warszawie posiada odpowiednie doświadczenie w leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci i jest przygotowany do realizacji tak zaawansowanego programu terapeutycznego. Metodologia programu została opracowana we współpracy z międzynarodowymi ośrodkami i oparta jest na aktualnych światowych standardach badań klinicznych w zakresie immunoterapii CAR-T w guzach mózgu.

Realizacja tego programu stwarza szansę na udostępnienie w Polsce innowacyjnych terapii dzieciom, które do tej pory mogły być leczone wyłącznie w zagranicznych ośrodkach referencyjnych.

W kontekście dramatycznego przebiegu i ograniczonych możliwości leczenia glejaków pnia mózgu, projekt ten daje realną nadzieję na poprawę rokowania w tej wyjątkowo trudnej grupie pacjentów pediatrycznych.

TRUDNA DROGA DO ZWIĘKSZENIA PARTYCYPACJI ORGANIZACJI PACJENTÓW W TWORZENIU ZMIAN W ZDROWIU

Właśnie zakończyły się konsultacje społeczne nad dwoma ustawami dotyczącymi zdrowia: ustawie refundacyjnej oraz ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Była to znakomita okazja do zwiększenia partycypacji organizacji pacjentów w tworzeniu zmian w zdrowiu, wprowadzeniu przedstawicieli pacjentów do kolejnych instytucji, które decydują o funkcjonowaniu naszego systemu opieki zdrowotnej. Czy została ona wykorzystana? Moim zdaniem – NIE. Postaram się odpowiedzieć dlaczego.

DEFINICJA ORGANIZACJI PACJENTÓW

Zacnijmy od tego, że w Polsce brak jest definicji organizacji pacjentów. Wśród aktów prawnych dotyczących organizacji obywatelskich najważniejsza jest ustawa o działalności pożytku publicznego i wolontariacie z dnia 24 kwietnia 2003 r. (Dz.U.2024.0.1491) określająca obszar działań, sposób rejestracji, prawa i obowiązki oraz instytucje sprawujące kontrolę nad organizacjami pozarządowymi (NGO) i organizacjami pożytku publicznego (OPP).

Zasady działania organizacji *non-profit* stanowią: ustawa Prawo o stowarzyszeniach z dnia 7 kwietnia 1989 r. (Dz. U. z 2020 r. poz. 2261) oraz ustawa z dnia 6 kwietnia 1984 r. o fundacjach (Dz. U. z 2023 r. poz. 166). W ustawie Prawo o stowarzyszeniach jest jasno napisane, i to już w jej pierwszym artykule, że: ***W zakresie swoich celów statutowych stowarzyszenia mogą reprezentować interesy zbiorowe swoich członków wobec organów władzy publicznej oraz Stowarzyszenia mają prawo wypowiedania się w sprawach publicznych.***

To prawo do reprezentacji, do bycia głosem obywateli wynika ze struktury stowarzyszenia, które jest organizacją zrzeszającą osoby w przeciwieństwie do fundacji, która jest organizacją majątkową, a także z celów stowarzyszenia, które mogą się zmieniać w zależności od potrzeb jej członków, gdy cele fundacji są zazwyczaj stałe i dokładnie określone. Przede wszystkim prawo przedstawicielstwa dają stowarzyszeniu zasady członkostwa i demokratyczny sposób zarządzania. **Stowarzyszenie ma członków, którzy w demokratyczny sposób decydują o działaniach swojej organizacji, a fundacja nie ma formalnego członkostwa, jej działaniami kieruje zarząd, bywa że jednoosobowy.**

W świetle tych obowiązujących w Polsce aktów prawnych prawo do reprezentacji pacjentów mają organizacje, które są stowarzyszeniami. Prawo europejskie idzie jeszcze dalej. Według powszechnie stosowanej definicja EMA – ***Organizacje pacjentów definiuje się jako organizacje non-profit, które skupiają się na pacjencie i co ważne, w których***

pacjenci i/lub opiekunowie (ci drudzy, gdy pacjenci nie mogą się reprezentować) stanowią większość członków organów zarządzających.

JAKIE ORGANIZACJE SĄ W POLSCE UWAŻANE ZA ORGANIZACJE PACJENTÓW

W praktyce w Polsce, jeśli ktoś chce jakoś zdefiniować organizację pacjentów używa określenia – *Organizacje pacjentów w rozumieniu Art. 55a. ustawy o prawach pacjentów i rzeczniku praw pacjenta*. M.in. takiego sformułowania użyto w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej. Rozczaruje się ten, kto spodziewa się znaleźć w tym artykule ustawy definicję organizacji pacjentów. **Znajdzie tam tylko informację, iż Rzecznik Praw Pacjenta prowadzi wykaz organizacji pacjentów, choć nie ma słowa na temat tego, co rozumiemy przez organizację pacjentów.** Nie wiadomo, co uprawnia do wpisania na tę listę, z jakiego klucza organizacje są na nią wpisywane, poza tym, że mają podać: nazwę, teren działania, adres swojej siedziby, cele i główne obszary działalności, organ uprawniony do reprezentowania danej organizacji oraz imiona i nazwiska osób wchodzących w jego skład, sposób reprezentowania organizacji, informację o przynależności do związku stowarzyszeń (federacji), numer Krajowego Rejestru Sądowego, pod którym figuruje organizacja pacjentów.

Artykuł 55.a ustawy o prawach pacjenta i rzeczniku praw pacjenta to w gruncie rzeczy instrukcja jak wpisać się na listę organizacji pacjentów RPP i jak się z niej wypisać, gdzie znaleźć wniosek do wpisania na tę listę oraz informacja, że wykaz organizacji pacjentów jest udostępniany w Biuletynie Informacji Publicznej na stronie internetowej urzędu obsługującego Rzecznika. Wpis z 23 czerwca br. obejmuje 86 organizacji. W tym 45 to stowarzyszenia a 41 to fundacje.

<https://www.gov.pl/web/rpp/wykaz-organizacji>

BRAK DEFINICJI – BRAK TRANSPARENTNOŚCI

W przypadku stowarzyszeń w świetle prawa polskiego są to organizacje, które mogą reprezentować w naszym kraju pa-

cientów. Definicja EMA stawia jednak warunek ponad 50% udziału w organach zarządzających pacjentów bądź ich opiekunów. Jest on konieczny do spełnienia, kiedy stowarzyszenie chce wejść do europejskich struktur organizacji pacjentów takich jak np. Europejska Federacja Organizacji Pacjentów. Tak więc stowarzyszenia, które mają ambicje dołączenia do struktur europejskich muszą się do tego dostosować.

A co w takim razie z uwarunkowaniami prawnymi fundacji do reprezentacji pacjentów w Polsce? Tu mamy prawdziwy problem. W praktyce bowiem funkcjonują one na takich samych prawach jak stowarzyszenia. Zabierają głos w imieniu pacjentów na publicznych spotkaniach, w Sejmie czy Senacie, a członkowie zarządów fundacji czy ich pracownicy wchodzą jako przedstawiciele pacjentów do rad instytucji zdrowia publicznego. **Problem – nie tyle z prawnego, co etycznego punktu widzenia – jest mniejszy, kiedy fundację tworzą i działają w niej pacjenci z daną chorobą lub opiekunowie czy rodzice dzieci.**

Trudno jednak przyznać prawo do reprezentowania pacjentów prezesowi jednoosobowej fundacji, w której zarządzie zasiada jedna osoba, a radę tworzą przedstawiciele prywatnych firm medycznych, albo fundację tworzą prężnie działające agencje PR, bo i takie organizacje są w Wykazie Organizacji RRP. W Czechach, aby zachować transparentność i rozwiązać ten problem na stronie Ministerstwa Zdrowia zamieszczono dwa wykazy: organizacji pacjentów, które mają specjalny certyfikat Ministra Zdrowia (Czesi nie mają urzędu Rzecznika Praw Pacjenta) oraz wykaz organizacji działających w obszarze zdrowia. Stowarzyszenia pacjentów mogą ubiegać się o wsparcie rządowe na swoją działalność.

Nie oznacza to odbierania fundacjom z obszaru zdrowia prawa do prowadzenia działań na rzecz pacjentów, ale reprezentowanie ich w instytucjach publicznych to już inna sprawa.

TRANSPARENTNOŚĆ FINANSOWANIA

Sprawa wygląda jeszcze mniej transparentnie, gdy w grę wchodzi finansowanie. Temat ten został poruszony w felietonie red. Marka Nowickiego w TVN i na portalu rynek.zdrowia.pl w artykule Luizy Jakubiak „Ten sam od 3 lat. Tożsamość jedyne go sponsora fundacji od kampanii szczepionkowych odkryta”. Źródłem obu materiałów była publikacja autorstwa dr Piotra Ozierańskiego (Uniwersytet w Bath) i jego współpracowników: dr Marty Makowskiej (Akademia Leona Koźmińskiego) oraz dr Shai Mulinari (Uniwersytet Lund), którzy przeanalizowali środki finansowe przekazane przez przemysł farmaceutyczny na rzecz organizacji pacjentów w Polsce. Tekst ten ukazał się w *International Journal of Social Determinants of Health and Health Services* (DOI: 10.1177/27551938241305995).

Autorzy opracowania podkreślają jako istotne i charakterystyczne dla Polski iż: *Spośród 273 organizacji pacjentów 53,8 procent (n = 147) było powiązanych z jedną firmą, podczas*

gdy 19 procent (n = 52) miało powiązania z dwiema firmami. Godne uwagi 12,1 procent (n = 33) miało ich więcej niż pięć, co wskazuje na większą różnorodność w relacjach finansowych, przy czym Fundacja Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych, organizacja parasolowa obejmująca 44 organizacje pacjentów onkologicznych, była najbardziej powiązana (21 firm).

Jako osoba związana w tym czasie z PKPO mogę tylko skomentować, że Fundacja – choć to było bardzo trudne i pracochłonne – świadomie prowadziła politykę współpracy z wieloma producentami leków, chcąc uniknąć posądzenia o lobbowanie na rzecz określonych firm. Nie mieliśmy takiej wiedzy, że Europejskiej Federacji Przemysłu Farmaceutycznego i Stowarzyszeń (EFPIA) zachęca do korzystania z usług wielu sponsorów. Takie działanie wynikało raczej z naszego doświadczenia, że decydenci chętniej rozmawiają z organizacją, która lobbuje za lekami dla pacjentów a nie za interesami firm. Zawsze przedstawialiśmy ministrowi odpowiedzialnemu za politykę lekową długą listę leków do refundacji. Tak współpracuje też z firmami Stowarzyszenie Onkologiczne SANITAS, które dla swoich projektów stara się pozyskać więcej niż jednego sponsora i ma też wsparcie dla swoich działań od przedsiębiorstw spoza branży farmaceutycznej.

Niestety większość organizacji reprezentujących pacjentów z określoną chorobą, z braku innych źródeł finansowania jest niejako skazana na jednego lub dwóch sponsorów. Finał tego jest taki, że kiedy producent zrefunduje lek przy pomocy organizacji, a zwłaszcza jak pojawiają się jego generyki, organizacja okazuje się być bezużyteczna, czego przykładem są organizacje wspierające chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

Z powyższej publikacji wynika, że w analizowanym okresie 2012-2020 organizacje pacjentów o prawnej formie fundacji, stanowiące 42,5 procent (n = 116) całkowitej próby, otrzymały najwyższy udział płatności od firm farmaceutycznych wynoszący 57,1 procent (€ 7 834 655) przy znacznie niższej medianie płatności dla stowarzyszeń, a także że w Polsce firmy farmaceutyczne przekazują większą część płatności fundacjom (57,1% całości), co jest odwrótnością sytuacji w Wielkiej Brytanii. Autorzy zauważają – *Trudno to zinterpretować, biorąc pod uwagę, że przepisy i parametry fundacji mogą się różnić w przypadku organizacji pacjentów w obu krajach.*

Moim zdaniem, odpowiedź jest prosta, o ile w Polsce stowarzyszenia w większości są demokratycznymi, silnymi, od lat działającymi organizacjami, mającymi swoich członków i struktury, czuwające nad ich interesem, o tyle z fundacją z jednocy dwuosobowym zarządem firmom dużo łatwiej się pracuje. Choć z kolei duże, profesjonalne fundacje w obszarze zdrowia, takiej jak Fundacja Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową, nie potrzebują wcale wsparcia przemysłu farmaceutycznego, one pozyskują fundusze od biznesu, zwłaszcza od przedsiębiorstw zabiegających o swój pozytywny wizerunek.

Wracając do definicji organizacji pacjentów. Trzeba sobie odpowiedzieć na pytanie – *Kogo przedstawia ten zły obraz*

polskich organizacji pacjentów chodzących na pasku firm, stowarzyszenia czy fundacje, będące często efemerydami powstającymi na rzecz określonych potrzeb ich sponsorów, których liderzy są kreowani na reprezentantów pacjentów?

DLACZEGO NIE MA DEFINICJI ORGANIZACJI PACJENTÓW W POLSCE?

Odpowiedź dlaczego nie ma definicji organizacji pacjentów Polsce z tej perspektywy wydaje się jasna – **jej powstanie nie jest w interesie tych około 50% organizacji, które są finansowane jedynie przez firmy farmaceutyczne i to jedną lub dwie**. Takie „organizacje pacjentów” tracąc prawo głosu do wypowiadania się w imieniu pacjentów, straciłyby źródło finansowania ze strony big farmy.

Nie jest zrozumiałe, dlaczego Rzecznik Praw Pacjentów, jako instytucja podległa Ministerstwu Zdrowia, nie jest zainteresowany prawnym uporządkowaniem tej sytuacji, tak jak to zrobiono w innych krajach? Nie jest to problem nieznanym Rzecznikowi Praw Pacjenta, poruszałam ten temat niejednokrotnie na spotkaniach Rady Organizacji Pacjentów przy RPP.

Wbrew temu, co pisze Rzecznik Praw Pacjenta w odpowiedzi na zapytanie red. Luizy Jakubiak, temat ten nigdy nie był szerzej podejmowany przez Radę Organizacji Pacjentów przy RPP, a na pewno nie było na ten temat ankiety czy głosowania wśród organizacji skupionych przy RPP

<https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Firmy-farmaceutyczne-podszywaja-sie-pod-organizacje-pacjentow-Nie-ma-potrzeby-zrobienia-z-tym-porzadku,273100,6.html>

Natomiast jest tym tematem zainteresowany przewodniczący Prezydium Rady Pacjentów przy RPP Stanisław Maćkowiak, zwłaszcza po ostatnich konsultacjach w MZ na temat nowelizacji ustawy refundacyjnej, podczas których Ministerstwo Zdrowia jasno dało do zrozumienia, że nie chce brać odpowiedzialności za brak transparentności współpracy organizacji pacjentów z firmami. Dlatego zdaniem MZ to firmy powinny wyznaczać do negocjacji z Komisją Ekonomiczną przedstawicieli organizacji pacjentów.

Choć jestem osobą uznającą prawa zwierząt, to eufemistycznie nazwałabym niezręczną wypowiedź RRP z powyższego pisma do red. Jakubiak – *Organizacje społeczne działające w innych obszarach również nie posiadają odrębnych definicji, np. organizacje społeczne ochrony zwierząt*. Czyżby RRP nie rozumiał, iż jego urząd został powołany do zapewnienia praworządności w bardzo specyficznym, wrażliwym obszarze życia społecznego, dotyczącym zdrowia każdego z nas?

PROJEKT „PACJENT PODMIOTEM SYSTEMU OPIEKI ZDROWOTNEJ”

Od dwóch lat Stowarzyszenie Onkologiczne SANITAS prowadzi projekt „Pacjent podmiotem systemu opieki zdrowotnej”, którego celami są między innymi wprowadzenie definicji organizacji pacjentów i powołanie parasolowej organizacji pacjentów.

W ramach projektu dwa razy w roku blisko 30 organizacji wspierających pacjentów z poszczególnymi chorobami spotyka się na warsztatach, a raz w roku na konferencji THE VOICE OF PATIENTS. Formuła tej debaty jest też specyficzna, bo bierze w niej udział kilku członków organizacji pacjentów i tylko dwóch decydentów.

W ramach projektu przeprowadzono anonimowy sondaż, w którym liderzy **23** organizacji pacjentów odpowiedzieli na dwa pytania:

1. *Czy Waszym zdaniem organizacje pacjentów powinny mieć odrębny status od organizacji działających w ochronie zdrowia?*
2. *Czy definicja organizacji pacjentów zaproponowana przez EMA, mogłaby być przez Was zaakceptowana?*

Wyniki sondażu były następujące: **TAK** na oba pytania jednoznacznie odpowiedziało **15** liderów; **NIE** na oba pytania odpowiedziała **1** osoba. Z udzielaniem jednoznacznej odpowiedzi **wahało się 5 osób**. **NIE** na pierwsze pytanie i **TAK** na drugie pytanie odpowiedziały po 2 osoby.

Oczywiście można zlekceważyć wyniki sondażu wśród tak małej liczby respondentów, ale **można też się zastanowić, dlaczego aż 65% pytanym odpowiedziało jednoznacznie TAK na oba pytania**. Warto zaznaczyć, że sondaż nie polegał tylko na odpowiedziach na TAK lub NIE, ale pytane osoby argumentowały w anonimowych wypowiedziach swoje stanowiska, co zostało udokumentowane w specjalnie wydanej broszurze opublikowanej na stronie SANITASU

https://sanitas.sanok.pl/wp-content/uploads/2024/11/Agenda_II_Warsztaty_PAJCENT-PODMIOTEM-SYSTEMU-OPIEKI-ZDROWOTNEJ_WWW.pdf

POTRZEBA POWOŁANIA PARASOŁOWEJ ORGANIZACJI PACJENTÓW

Choć niektórzy uznają za zbędne stworzenie definicji organizacji pacjentów, to chyba wszyscy dostrzegają potrzebę powołania parasolowej organizacji pacjentów, która reprezentowałaby stanowisko i interesy chorych w Polsce. Czy są w pełni uprawnione do tego Rady Organizacji Pacjentów przy RPP i MZ, czy są one głosem pacjentów? Powstanie takiej organizacji w oparciu o definicję organizacji pacjentów uporządkowało by aktualny chaos. Zbyt krótkie funkcjonowanie Polskiej Unii Organizacji Pacjentów nie miało wpływu na zbudowanie silnej pozycji organizacji pacjentów. Co gorsza, po jej rozwiązaniu nie było chętnych na kontynuowanie wspólnych działań na rzecz reprezentowania interesów chorych.

Nadal brak jest prawnego usankcjonowania partycypacji pacjentów w publicznych instytucjach ochrony zdrowia. Nie ma aktu, który by mówił, gdzie i na jakich zasadach powinni być powołani przedstawiciele pacjentów. Znakomitą okazją do tego były prace nad nowelizacją ustawy refundacyjnej, w projekcie której autorzy projektu przewidzieli miejsce dla pacjentów. Niestety znowu sami straciliśmy szansę na wypowiedzenie się jednym głosem.

GDZIE I JAK MOGLIBYŚMY ZAISTNIEĆ

Wbrew oczekiwaniom pacjentów **w projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej nie przewidziano rozszerzenie Rady Przejrzystości AOTMiT o przedstawiciela organizacji pacjentów**. W AOTMiT prawa pacjentów sprowadzają się do: składania AWA, przedstawienia za zgodą przewodniczącego Rady Przejrzystości swojej opinii o refundowanym leku w krótkiej 5 minutowej wypowiedzi – zwykle jest to jedna osoba. Za to w skład tej Rady wchodzi 2 przedstawicieli Rzecznika Praw Pacjenta, których trudno uznać za reprezentantów pacjentów. Przedstawiciel pacjentów do Rady Przejrzystości AOTMiT powinien być wybrany w drodze konkursu ogłoszonego przez prezesa Agencji. Kryteria wyboru tej osoby – merytoryczne i prawne – i sam jej wybór powinny być wspólnie ustalone z organizacjami pacjentów.

W uzasadnieniu do artykułu projektu nowelizacji ustawy refundacyjnej, dotyczącego **umożliwienia udziału pacjentów w Komisji Ekonomicznej** autorzy użyli znakomicie sformułowanych argumentów – *Wprowadzenie możliwości udziału w posiedzeniu ww. zespołu – bez prawa głosu przedstawiciela organizacji pacjentów wspierających pacjentów z daną chorobą jest zasadne z uwagi na unikalne doświadczenie pacjentów w zakresie doświadczenia choroby (patient experience) i funkcjonowania systemu, które pozwalają dostrzec aspekty nie widziane i często pomijane przez profesjonalistów medycznych, a dotyczące zwłaszcza organizacyjnej, praktycznej strony programów*.

Organizacjom pacjentów jednak trudno zaakceptować konkretne propozycje MZ udziału przedstawiciela pacjentów w KE. Wiąże się to z dwoma problemami. Po pierwsze przedstawiciel ten ma być wskazany przez wnioskodawcę, co sugeruje, że będzie on występować po stronie firmy. Kontrargument jest taki, że organizacje nie są lobbystami firm, my lobujemy za lekiem, za terapiami ratującymi zdrowie i życie. Po drugie przedstawiciel pacjentów ma brać udział w części cenowej, a więc poufnej. Tu też nie czujemy się powołani do zabierania głosu. Nie jesteśmy interesariuszami tego etapu refundacji, nas interesuje wartość kliniczna produktu. Poza tym firmy z pewnością nie zgodzą się na udział pacjentów w tej części spotkania. Do zaakceptowania jest natomiast udział przedstawiciela pacjentów bez prawa głosu, tylko z prawem do wyrażenia opinii, jak również obowiązek zachowania poufności. Dopuszczenie przedstawiciela organizacji pacjentów jest szansą na włączenie bezstronnego obserwatora, a tym samym pewnej kontroli społecznej nad negocjacjami. Jakże więc powinno być rozwiązanie tej sytuacji, aby pacjenci byli reprezentowani, a MZ miało poczucie bezpieczeństwa i przekonanie, że obradach uczestniczy przedstawiciel pacjentów a nie lobbysta firmy?

Przedstawiciele pacjentów do Zespołów Komisji Ekonomicznych powinni być wybrani w drodze konkursu ogłoszonego przez MZ. Kryteria wyboru tych osób, jak sam ich wybór po-

winny być uzgodnione z organizacjami pacjentów. Powinno być wybranych przynajmniej trzech przedstawicieli organizacji pacjentów z powodu dużej ilości spotkań KE, którzy podobnie jak pozostali członkowie tego gremium powinni mieć merytoryczne przygotowanie farmakoeconomiczne lub medyczne. Przy czym nie chodzi nam o ekspertów wskazanych przez organizacje, tylko o rzeczywistych członków organizacji pacjentów. **Takie rozwiązanie problemu zakłada współodpowiedzialność MZ i organizacji pacjentów za wybrane do KE osoby.**

Kolejnym miejscem partycypacji pacjentów są zespoły koordynacyjne programów lekowych przy NFZ. Projektowany artykuł ustawy refundacyjnej w tym temacie zakłada możliwość udziału przedstawiciela organizacji pacjentów wspierających pacjentów z chorobą objętą danym programem lekowym w posiedzeniach zespołu koordynacyjnego bez prawa głosu. Ustawa nie rozwiązuje problemu dostępu do dokumentacji medycznej/tajemnicy lekarskiej. Tutaj rozwiązaniem powinna być zgoda chorego na udział w części poufnej przedstawiciela organizacji pacjentów. W ustawie powinien też się znaleźć zapis, jak często zespół powinien się zbierać, ponieważ są sytuacje, kiedy zespoły nie zbierają się przez długi czas a pacjent pozostaje bez możliwości leczenia. Kryteria wyboru, jak i wybór członka powinny być uzgodnione wspólnie przez NFZ i organizacje pacjentów.

PODSUMOWANIE

Opisane powyżej propozycje partycypacji organizacji pacjentów, nie zostały finalnie przedstawione przez organizacje pacjentów, nie zgłoszono formalnie żadnych uwag do Ministerstwa Zdrowia w ramach konsultacji projektu nowelizacji ustawy refundacyjnej. Są więc to *de facto* moje autorskie propozycje, ale przedyskutowane z wieloma liderami organizacji pacjentów, dlatego mam nadzieję, że decydenci wezmą je pod uwagę.

Jestem też przekonana, że choć proces partycypacji organizacji pacjentów w stanowieniu prawa w zdrowiu i budowanie świadomości pacjentów o byciu jego podmiotem dopiero się rozpoczął, to będzie się on rozwijał i finalnie powstanie definicja organizacji pacjentów oraz zostanie powołana organizacja parasolowa polskich pacjentów. W tym przekonaniu utwierdza mnie fakt, iż coraz większą grupą liderów pacjentów widzi takie potrzeby zmian. Mam nadzieję, że zaczynają je dostrzegać także decydenci.

WYJAŚNIENIE – Przez organizacje pacjentów uczestniczące w procesie ustalania kryteriów i wyborze reprezentantów pacjentów do wyżej wymienionych gremiów rozumiem Rady Organizacji Pacjentów przy RPP i MZ (nie ma bowiem w tej chwili parasolowej organizacji pacjentów).

W przypadku zespołów koordynacyjnych programów lekowych powinni to przedstawiciele organizacji reprezentujących tych pacjentów lub z powodu ich braku (choroby rzadkie lub ultrarządki) reprezentant organizacji parasolowej.

red. Aleksandra Rudnicka



Zmieniamy życie pacjentów dzięki nauce™

Naszą misją jest odkrywanie, opracowywanie oraz dostarczanie innowacyjnych leków, które pomagają pacjentom przezwyciężyć poważne choroby.



Dowiedz się więcej na bms.com