

List do redakcji • Letter to the Editor

Czy chore na raka piersi z progresją podczas leczenia trastuzumabem powinny nadal otrzymywać ten lek? Komentarz do artykułu T. Pieńkowskiego pt. „Trastuzumab – obecne miejsce w leczeniu i perspektywy zastosowania”

**Should breast cancer patients progressing on trastuzumab treatment continue with the drug?
A commentary to the article by T. Pienkowski entitled
„Trastuzumab – the present and the future of breast cancer treatment”**

Szanowny Panie Redaktorze,

Z zainteresowaniem przeczytałem artykuł Docenta Pieńkowskiego na temat roli trastuzumabu w zaawansowanym raku piersi [1]. Praca ta w sposób obiektywny i rzeczowy przedstawia najważniejsze doniesienia światowe poświęcone temu preparatowi. Jednym z poruszanych tam zagadnień jest celowość kontynuowania leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w momencie progresji nowotworu. W opinii Autora artykułu, wyniki fundamentalnej pracy Slamona i wsp. [2], przemawiają za słuszością tego poglądu”. Trudno mi podzielić tę opinię.

Trastuzumab jest od kilku lat stosowany w leczeniu rozlanego raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją receptora HER2. Mimo wielu badań klinicznych i praktycznych doświadczeń, kwestia dalszego leczenia trastuzumabem po wystąpieniu progresji nowotworu pozostaje nadal nierozstrzygnięta. Co najważniejsze, dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań z losowym doбором chorych, które mogłyby potwierdzić celowość takiego postępowania. W pracy Slamona rzeczywiście większość chorych po wystąpieniu progresji nowotworu nadal otrzymywało trastuzumab w skojarzeniu z kolejnym schematem chemioterapii, ale jedyny wniosek, który można było z tego wyciągnąć, dotyczył tolerancji leczenia. Nie zmieniła tego późniejsza analiza wspomnianego badania, poświęcona w całości leczeniu trastuzumabem po wystąpieniu progresji [3]. Autorzy tego doniesienia wyraźnie stwierdzili, że „nie miało ono na celu oceny ewentualnych korzyści związanych z leczeniem trastuzumabem po wystąpieniu progresji”. Uzyskany w tej grupie chorych odsetek remisji (11%) można z dużym prawdopodobieństwem przypisać zmianie schematu chemioterapii, bowiem podobny efekt obserwowany jest w leczeniu „drugiego rzutu” zaawansowanego raka piersi bez udziału trastuzumabu. Co prawda w kilku innych badaniach udział remisji u chorych otrzymujących trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią po wystąpieniu progresji był nieco wyższy [4, 5], ale nie da się udowodnić, czy dodanie trastuzumabu miało jakikolwiek

wpływ na te wyniki. Podobnie trudno jest ustalić, czy wykazane w kilku badaniach doświadczalnych synergistyczne działanie trastuzumabu w skojarzeniu z niektórymi cytostatykami ma kliniczne znaczenie w momencie progresji nowotworu.

Jedną z podstawowych zasad logiki mówi, że brak dowodów skuteczności nie stanowi dowodu nieskuteczności. Zgodnie z tym można by zatem przyjąć, że dotychczasowy stan wiedzy nie wyklucza możliwości pewnej korzyści klinicznej wspomnianego postępowania. Trudno jednak ten argument uznać za podstawę do zmiany powszechnie przyjętej w onkologii zasady, zakładającej ukończenie lub zmianę leczenia przeciwnowotworowego w momencie niepowodzenia. To, czy odnosi się ona także do reprezentującego nową kategorię leków przeciwnowotworowych trastuzumabu, jest przedmiotem ożywionych debat. Obecnie w USA większość chorych kontynuuje leczenie trastuzumabem w momencie progresji nowotworu [6]. Równocześnie taktyka ta jest krytykowana jako typowe postępowanie empiryczne [6, 7]. Obok wątpliwej skuteczności, zwraca się uwagę na potencjalną toksyczność długotrwałego leczenia trastuzumabem i jego bardzo wysoki koszt. Istnieje wiele przykładów skłonności amerykańskich lekarzy do stosowania metod leczenia nie posiadających naukowych podstaw (należą do nich np. indukcyjna chemioterapia w nowotworach nabłonkowych głowy i szyi, czy masowo wykonywana w latach 1980. i na początku lat 1990. mieloablacyjna chemioterapia w rozlanym raku piersi). Stan ten może wynikać z dużej dowolności w interpretacji wskazań rejestracyjnych substancji medycznych w tym kraju, ale także z korzyści materialnych, które uzyskują lekarze (w prywatnych gabinetach, gdzie leczy się ogromna większość chorych, leki sprzedawane są z marżą, którą zatrzymuje lekarz). Okoliczności te utrudniają naukową weryfikację tych praktyk w badaniach z losowym doбором chorych – jedyna próba takiego badania podjęta w MD Anderson Cancer Center w Houston zakończyła się niepowodzeniem z powodu niewystarczającego naboru chorych [6]. Być może jedyną sytuacją, która mogłaby uzasadniać kontynuowanie podawania trastuzu-

mabu mimo progresji nowotworu, jest izolowany przez rztut raka piersi w obrębie OUN przy całkowitej remisji nowotworu w innych lokalizacjach (lek ten nie przenika bariery krew-mózg) [8]. Celowość takiego postępowania wynika jednak głównie z przesłanek patofizjologicznych i również wymagałaby weryfikacji w badaniu z losowym doborem chorych.

Zagadnienie optymalnego czasu podawania trastuzumabu nabiera szczególnego znaczenia w kontekście spodziewanego rozszerzenia wskazań do jego stosowania także w leczeniu uzupełniającym (uzasadniają to wyniki trzech badań z losowym doborem chorych, przedstawione podczas ostatniego kongresu ASCO). George Sledge, przewodniczący komitetu naukowego kongresu, podczas nadzwyczajnej sesji na temat roli monoklonalnych przeciwciał w raku piersi stwierdził wyraźnie, że celowość kontynuowania leczenia trastuzumabem w momencie progresji nowotworu, mająca istotne implikacje medyczne i ekonomiczne, pozostaje jednym z ważniejszych nierozstrzygniętych problemów w onkologii klinicznej.

Sprawa ta ma w Polsce dodatkowy aspekt. Otóż wskazanie rejestracyjne jednoznacznie określa, że trastuzumab może być stosowany wyłącznie do momentu progresji raka piersi. Postępowanie wykraczające poza to wskazanie stanowi naruszenie prawa i może narazić lekarza na poważne konsekwencje. Niezależnie od tego ważne jest, aby w obliczu utrzymujących się niedoborów finansowych krajowej służby zdrowia leczenie onkologiczne było stosowane w najbardziej racjonalny sposób.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademii Medycznej w Gdańsku

Piśmiennictwo

1. Pieńkowski T. Trastuzumab – obecne miejsce w leczeniu i perspektywy zastosowania. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 150-54.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
3. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M i wsp. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1063-70.
4. Gelmon K, Mackey J, Verma S i wsp. Efficacy and safety of herceptin in women with HER2-positive metastatic breast cancer who have progressed on a prior herceptin-containing regimen. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (supl. 1): S113.
5. Fountzilas G, Razis E, Tsavaridis D i wsp. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer. A retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 120-5.
6. Montemurro F, Faggiuolo R, Redana S i wsp. Continuation of trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2866-7.
7. Hortobagyi GN. Continuation of trastuzumab beyond disease progression: in reply. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2868-9.
8. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev* (w druku).

Odpowiedź

Reply

List profesora Jacka Jassemę dzieli się na dwie, odrębne całości, części.

Pierwsza z nich, zdecydowanie obszerniejsza, dotyczy kwestii wyników badań klinicznych, które jak dotąd nie dały rozstrzygającej odpowiedzi na pytanie o korzyści, jakie odnoszą osoby chore na raka piersi, leczone trastuzumabem po progresji. Wiele przytaczanych tam wyników badań, wiele cytowanych ustępów literatury fachowej ubogaca moje skromne rozważania i bardzo się cieszę, że podjęcie przez mnie tematu owocuje na łamach Nowotworów nie tylko w dużo doskonalszy sposób, ale także – dzięki przyjętej przez Pana profesora formie listu, nabierze waloru dialogowego. Taka forma jest kontynuacją tradycji sokratejskiej i czyni rzecz całą dużo ciekawszą dla czytelnika. W drugiej – podsumowującej części Profesor Jassem przechodzi do konstatacji na temat tego, jakie mianowicie praktyczne wnioski może lekarz – klinicysta w sposób prawomocny wyciągnąć z tego wszystkiego, co było rozważane w części pierwszej. No i tu nie nadążam niestety za myślą Autora listu. Nieoczekiwanie okazuje się, że problem czasu podawania trastuzumabu chorym z rozszianą chorobą po progresji nie jest już odrębną kwestią badawczą. Okazuje się, że najnowsze odkrycia na temat rozszerzenia wskazań do jego zastosowania także na leczenie uzupełniające stawia zagadnienie optymalnego czasu stosowania tego leku w jakimś nowym – jakby podejrzanym świetle. Na dodatek w Polsce, zdaniem Profesora Jassemę sprawa ta z medycznej może się niejako zmieniać w karną. Całość rozważań Pana Profesora Jassemę kończy się przestrogą, aby lekarze polscy nie naruszali prawa, narażając się na poważne konsekwencje i liczyli się z niedoborami finansowymi krajowej służby zdrowia. Tymczasem z tego, że będziemy mogli znaczny procent źle rokujących pacjentek z nadekspresją receptora HER-2 uchronić przed nawrotami choroby dzięki uzupełniającemu leczeniu trastuzumabem, a na to cytowane badania wskazują, wynika, że leczenie raka piersi stanie się – licząc globalnie i na dłuższą metę tańsze i skuteczniejsze. Zatem lekarze bez porównania rzadziej będą mieli do czynienia z koniecznością podejmowania dramatycznych decyzji, czy tę – konkretną pacjentkę mimo progresji rozszianej choroby leczyć dalej trastuzumabem czy też nie.

Kodeks Etyki lekarskiej, który nas bezwzględnie obowiązuje, dopóki jako lekarze praktykujemy, stanowi, że: „Największym nakazem etycznym dla lekarza jest dobro chorego – *salus aegroti suprema lex esto*. Mechanizmy ryn-

kowe, naciski społeczne i wymagania administracyjne nie zwalniają lekarza z przestrzegania tej zasady." Naruszenie tej zasady, Panie Profesorze, może narazić lekarza na najpoważniejsze konsekwencje: na wyrzuty sumienia, że o reputacji zawodowej nie wspomnę. Jako ludzie rozumni liczymy się z rzeczywistością ekonomiczną. Ale jako lekarzy ogranicza nas w tej mierze elitarne prawo – nasz kodeks zawodowej etyki. Licząc liczymy nie tylko pieniądze, ale także czas i jakość życia ludzkiego, na które się nasza praca przekłada.

W społeczeństwie istnieje wiele sprzecznych ze sobą interesów. Ale lekarz akurat ma proste kryterium wyboru, kiedy dochodzi do konfliktu niewspółmiernych skal wartości – dobro konkretnego chorego – mojego, czy Pańskiego to właśnie kryterium stanowi.

Jestem Panu niezwykle zobowiązany za pobudzenie mnie do tej chwili refleksji. Praca umysłowa jest działaniem wewnętrznym. Ale, jak słusznie pisał Pan profesor Tadeusz Kotarbiński: „Aktywność umysłowa służy głównie do preparacji działań. Praktyka w postaci czynów zewnętrznych, zwłaszcza dotyczących wykonalności i rozmaitości zewnętrznych działań możliwych stanowią materiałem do rozmyślań niezbędnych, jeśli rozmyślenia nie mają się toczyć w próżni życiowej". (s. 30 TK Sprawność i błąd, Warszawa 1956).

A zatem będę ze wszech miar pilnie, Panie Profesorze, myślał nad tym, co tak bardzo Pana niepokoi, a co mnie wydawało się wyborem tak prostym. Wierzę, że na tej drodze, oznaczonej wspólnym drogowskazem lekarskiej etyki, nie raz się jeszcze spotkamy.

Doc. dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie