

Musimy być gotowi zachorowań na raka

Rozmowa z dr hab. n. med. Aldoną Kowalską, prof. Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, kierownikiem Kliniki Endokrynologii w Świętokrzyskim Centrum Onkologii, konsultantem dla województwa świętokrzyskiego w dziedzinie endokrynologii.



Zwiększa się zachorowalność na raka tarczycy. Jaka jest epidemiologia tego nowotworu?

– Zagadnienie epidemiologii nowotworów jest przedmiotem obserwacji naukowców na całym świecie. Rak tarczycy w ostatnich trzech dekadach zaskakuje niebywałą tendencją wzrostową zachorowań, odnotowywaną w rejestrach epidemiologicznych wszystkich krajów. To nowotwór, którego współczynnik zapadalności rośnie najszybciej ze wszystkich nowotworów. Z danych GLOBOCAN wynika, że w 2020 r. na całym świecie zdiagnozowano ponad 580 tys. nowych przypadków raka tarczycy. To 9. najczęściej występujący nowotwór na świecie. W Polsce notujemy rocznie około 5 tys. nowych zachorowań. W ostatnich dekadach nastąpiło potrojenie liczby rozpoznań. Przy czym kobiety cztery razy częściej niż mężczyźni chorują na ten nowotwór. Najwięcej zachorowań przypada na 4.–5. dekadę życia, chociaż często występuje u młodych dorosłych, a także u dzieci. Epidemiologii raka tarczycy poświęcamy tak wiele uwagi, ponieważ chcemy zrozumieć to zjawisko, żeby dobrze przygotować się do opieki nad lawinowo narastającą liczbą pacjentów.

Co jest przyczyną tak dużego wzrostu zachorowań?

– Bierzemy pod uwagę dwa czynniki: po pierwsze zwiększoną wykrywalność choroby, po drugie faktyczny wzrost liczby zachorowań. Od określenia przyczyn wzrostu zachorowania zależą strategie postępowania. Dlatego z uwagą pochylamy się nad tym problemem.

na lawinowy wzrost tarczycy

Jakie czynniki wpływają na zachorowanie na raka tarczycy?

– Są to czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Jednym z czynników środowiskowych, które mogą wpływać na zwiększoną zapadalność na raka tarczycy, jest ilość jodu w diecie. Zarówno niedobór tego pierwiastka, jak i jego nadmiar może przyczynić się do onkotworzenia. Polska należy do krajów, w których zasoby jodu w środowisku naturalnym są ograniczone, a w konsekwencji jego spożycie jest niewystarczające. Z tego powodu konieczne jest stałe prowadzenie programów wzbogacających dietę Polaków o ten pierwiastek. Obecnie dzięki powszechnemu, obowiązkowemu jodowaniu soli kuchennej uzyskaliśmy prawidłową podaż jodu na poziomie populacyjnym, ale przerwa w prowadzeniu tego programu mogła przyczynić się do wzrostu częstości wola i nowotworów tarczycy. W latach niedoboru jodu obserwowaliśmy więcej raków pęcherzykowych tarczycy, bardziej agresywnych, trudniejszych do leczenia. W momencie przywrócenia programu profilaktyki jodowej dominującym typem nowotworów tarczycy stał się lepiej rokujący rak brodawkowaty.

Kolejnym czynnikiem jest narażenie na promieniowanie jonizujące obejmujące tarczycę. Odnotowujemy pojawianie się raka tarczycy u osób poddawanych radioterapii z powodu chłoniaków lub ziarnicy w dzieciństwie. Obserwacje z terenów Ukrainy, gdzie doszło do awarii elektrowni w Czarnobylu, pokazały, że gwałtownie zwiększyła się zapadalność na raka tarczycy u dzieci. Poza tym środki chemiczne, szczególnie zmniejszające palność, oraz zanieczyszczenia środowiska mają działanie stymulujące nowotworzenie. Pewną rolę przypisuje się także otyłości, która dotyka coraz liczniejsze grupy, zarówno dorosłych, jak i dzieci. I w końcu dochodzą do tego predyspozycje genetyczne, na które nakładają się te wymienione czynniki środowiskowe.

Które geny odpowiadają za nowotwory tarczycy?

– Dużo już wiemy na temat dziedziczenia raka rdzeniastego tarczycy, za którego powstanie odpowiadają głównie mutacje w onkogenie *RET*. Są one już dobrze poznane, opisane, potrafimy badać i przewidywać wystąpienie raka tarczycy u osób, które odziedziczą zmutowany gen. Natomiast w zróżnicowanych rakach

tarczycy (DTC – differentiated thyroid carcinoma) dochodzi do dziedziczenia wielogenowego, kiedy nie możemy wyodrębnić jednego dominującego czynnika genetycznego. Przy czym szacuje się, że DTC stanowi 90–95 proc. wszystkich przypadków raka tarczycy, a większość to przypadki sporadyczne, bez udokumentowanego rodzinnego występowania choroby.

W ostatnich latach mamy coraz lepsze metody diagnostyczne, co pozwala rozpoznawać wczesne postacie nowotworów. Na ile to wpływa na wzrost epidemiologii?

– Poprawa diagnostyki bez wątpienia jest w znacznej części odpowiedzialna za obserwowany wzrost liczby rozpoznanych raków tarczycy. A ponieważ tarczyca jest położona dość powierzchownie, staje się doskonałym obiektem do obrazowania różnymi metodami, czasami przy okazji diagnostyki nakierowanej na inne narządy. Szerszy dostęp do badań diagnostycznych daje nam możliwość rozpoznania nowotworu w początkowym stadium zaawansowania, co jest korzystne, ale niesie ze sobą także zagrożenie rozpoznawania nowotworów, które mogłyby pozostawać całe życie w uśpieniu i nigdy nie zagrozić życiu naszych pacjentów. Z epidemiologicznego punktu widzenia dowodem na udział poprawy wykrywalności we wzroście współczynnika zachorowań jest większa liczba przypadków w niskich stadiach zaawansowania klinicznego oraz brak wzrostu śmiertelności z powodu danego typu raka – i tak do niedawna było w raku tarczycy. Natomiast w ostatnich latach w niektórych rejestrach onkologicznych zaczynamy obserwować niewielki przyrost zgonów oraz liczby nowotworów w wyższych stadiach zaawansowania. Nie wiemy do końca, dlaczego tak się dzieje. Tej sytuacji musimy się bacznie przyglądać i być na nią przygotowani.

Jak medycyna radzi sobie z dużym wzrostem rozpoznanych raków tarczycy?

– Lekarze muszą zmierzyć się z tą nową sytuacją i decydować o postępowaniu terapeutycznym, co wcale nie jest łatwe. Trzeba bowiem wiedzieć, że te niewielkie, wykrywane często przypadkowo, zmiany nowotworowe u wielu pacjentów nie wpływają na ich życie. Mamy kilka prac naukowych, gdzie dokonano autopsji, czyli pośmiertnych badań tarczycy, u osób, które

” W rekomendacjach czytamy, że pewne typy raka w niższym stadium zaawansowania mogą podlegać obserwacji, jednak w zdecydowanej większości przypadków pacjenci i lekarze wolą podjąć działania terapeutyczne zmierzające do pozbycia się ogniska nowotworu jak najszybciej ”

zmarły z zupełnie innych przyczyn, nie wiedząc nawet, że jakaś patologia tarczycy u nich występuje. Okazało się, że nawet co trzeci badany miał ogniska mikroraka tarczycy. Ale jednocześnie obserwujemy przypadki zaawansowanych, dość szybko postępujących zachorowań, które dają przerzuty i stają się przyczyną śmierci chorego. Obecnie nieznane są czynniki pozwalające jednoznacznie przewidzieć przebieg choroby. Nie wiemy, jak dalej zachowa się to małe ognisko nowotworowe, czy faktycznie będzie pozostawało bez progresji latami, czy też przyjmie bardziej agresywny przebieg. Zastanawiamy się, jaki powinien być próg interwencji lekarskiej w tej sytuacji i jaki jej zakres.

Jaka jest odpowiedź na to pytanie?

– Nie znamy jeszcze odpowiedzi na to pytanie. Najlepszym rozwiązaniem wydaje się personalizacja terapii, czyli indywidualne podejmowanie decyzji o zakresie leczenia zależnie od wielkości rozpoznanego nowotworu, stanu zdrowia pacjenta i jego preferencji. Podobny problem mają urolodzy, jeśli chodzi o diagnostykę raka prostaty. To też jest częsty nowotwór i często wykrywany dzięki programom przesiewowym. W wielu przypadkach nie progresowałby i nie wpływałby na życie ludzi. Oczywiście cieszy nas diagnozowanie zmian w początkowym stadium zaawansowania, a z drugiej strony musimy odpowiednio reagować na te nowe zjawiska.

Co wynika z wytycznych na ten temat?

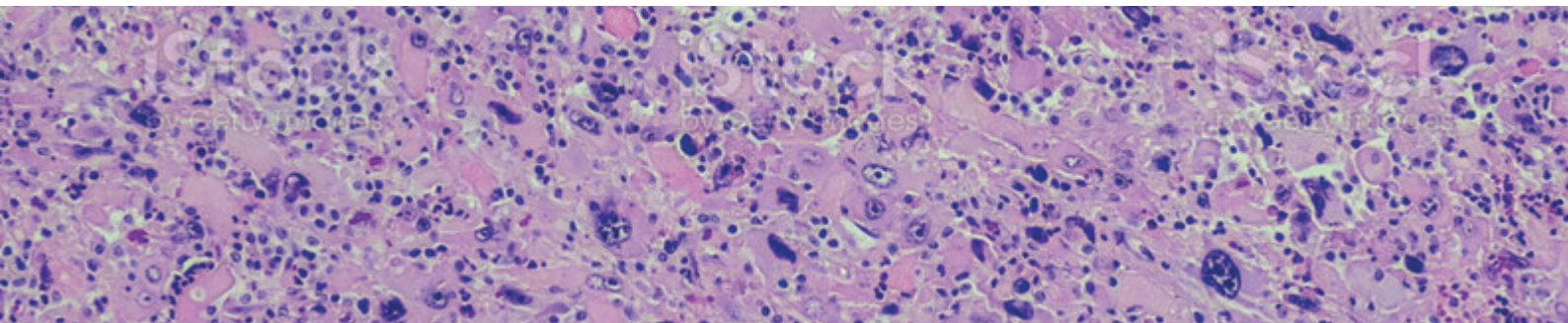
– Amerykańscy naukowcy rekomendują, aby w przypadku małych zmian w tarczycy nie wykonywać biopsji i monitorować takie zmiany w USG, natomiast diagnostykę cytologiczną prowadzić przy większych rozmiarach ognisk lub występowaniu podejrzanych o przerzuty węzłów chłonnych. Eksperti z Japonii natomiast zalecają wprowadzenie aktywnej obserwacji rozpoznanych w biopsji ognisk raka wielkości do 1 cm zamiast natychmiastowej operacji. Tylko kilka procent takich zmian wykazuje tendencję do wzrostu lub do dawania przerzutów do węzłów chłonnych. Jeżeli będziemy chorych monitorować, to uchwycimy moment progresji i tylko 5–7 proc. z nich będzie wymagało leczenia, a ogrom-

na większość pozostanie jedynie w kontroli. Należy zaznaczyć, że terapia raka tarczycy nie jest wolna od ryzyka działań niepożądanych. Interwencja chirurgiczna może uszkodzić nerwy krtaniowe wsteczne lub spowodować niedoczynność przytarczyc. Terapia jodem radioaktywnym pogarsza pracę ślinianek lub gruczołów łzowych, a nawet może powodować nieco większą zapadalność na inne nowotwory. Dlatego konieczne jest rozważne podejście, żeby samo leczenie nie było gorsze od choroby.

Ciekawym przykładem są też doświadczenia Korei Południowej, kraju bogatego i dobrze funkcjonującego medycznie, w którym wprowadzono program skriningowy raka tarczycy. Okazało się, że lawinowo zaczęła narastać rozpoznawalność tego nowotworu, Koreańscy musieli dobudowywać oddziały szpitalne, żeby sprostać zadaniom leczenia tak wielu chorych z rakiem tarczycy. Po kilkunastu latach trwania programu powołali komisję, aby oceniła, czy takie postępowanie jest korzystne dla pacjentów. Eksperti wykazali, że skrining nie przyczynił się do zmniejszenia śmiertelności z powodu raka tarczycy i zarekomendowali jego zaprzestanie. Przyglądamy się temu, co się działo w Korei i widzimy, że podobne zjawisko zachodzi w Europie. Aparaty diagnostyczne są coraz lepszej jakości i coraz bardziej dostępne, pacjenci coraz lepiej wyedukowani medycznie i chętniej poddają się badaniom kontrolnym, dlatego też badania tarczycy wykonywane są często i część z nich kończy się rozpoznaniem raka.

Jakie strategie postępowania przyjmuje się w Polsce?

– Dyskutujemy o tym na licznych konferencjach i kongresach. Jeszcze nie ma powszechnej akceptacji ani w środowisku lekarskim, ani w gronie pacjentów, żeby chorobie nowotworowej tarczycy przyglądać się spokojnie. Chociaż w rekomendacjach czytamy, że pewne typy raka w niższym stadium zaawansowania mogą podlegać obserwacji, to po uzgodnieniu tej decyzji z pacjentem w zdecydowanej większości przypadków pacjenci i lekarze wolą jednak podjąć działania terapeutyczne zmierzające do pozbycia się ogniska nowotworu jak najszybciej.



Jeśli decydujemy się na interwencję, to musimy dostosować leczenie do stadium zaawansowania raka i wdrażać mniej rozległe metody operacji oraz rezygnować z terapii radiojodem w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby. Takie postępowanie jest onkologicznie wystarczające, a powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań i chorobowości związanej z terapią.

Inaczej podchodzimy do zaawansowanych nowotworów. Tu walczymy o życie chorego. W tym przypadku leczenie musi być bardziej rozległe, czyli polegać na całkowitym wycięciu tarczycy z węzłami chłonnymi szyi. Konieczne jest także leczenie uzupełniające z zastosowaniem jodu radioaktywnego. Zróżnicowane raki tarczycy, a także ich przerzuty, aktywnie kumulują w sobie jod radioaktywny, który po zgromadzeniu w komórkach raka ulega przemianom z emisją promieniowania niszczącego te komórki. U większości pacjentów takie postępowanie prowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej, jednak niestety nie u wszystkich.

Okolo 5–15 proc. pacjentów ze zróżnicowanym, zaawansowanym, przerzutowym rakiem tarczycy nie odpowiada na leczenie izotopowe. Jakie są możliwości terapii tej grupy chorych?

– W tej grupie, mimo początkowo stwierdzonego gromadzenia izotopu, pojawia się oporność na działanie jodu radioaktywnego. Pomimo leczenia nie dochodzi do regresji zmian nowotworowych lub nawet pojawiają się kolejne przerzuty. Pacjenci, u których rozwija się oporność na radiojod, mają złe rokowanie, ze średnim szacowanym przeżyciem wynoszącym 3–5 lat. Ci chorzy są najtrudniejsi w leczeniu i stanowią podmiot naszej szczególnej troski, bo musimy szukać innych narzędzi terapeutycznych,

żeby zatrzymać chorobę. Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w leczeniu onkologicznym, myślę tu o terapiach ukierunkowanych molekularnie, rozwijających się na naszych oczach i dających nadzieję na leczenie chorym, dla których do niedawna nie było już ratunku. Rozwój genetyki medycznej powoduje zmiany w rozumieniu onkologii. Zaczynamy patrzeć na nowotwór nie przez pryzmat wyglądu komórek czy pochodzenia narządowego, lecz sięgamy w głąb jądra komórkowego i przyglądamy się zaburzeniom molekularnym. Szukamy tych genów, które zostały

zmienione, nadmiernie aktywowane lub przeciwnie – wyciszone. Wiele nowotworów, różnych narządowo, ma zbliżone podłoże molekularne i możemy leczyć je tymi samymi cząsteczkami. W niektórych z nich mamy bardzo silne mutacje onkogenne. Jest to bardzo korzystne z punktu widzenia terapii, bowiem zablokowanie tego jednego zmutowanego genu zwykle daje spektakularną poprawę. I takie nowoczesne leki mamy w rakach związanych z mutacją w genie *RET* czy rearanzacją genu *NTRK*.

W większości przypadków zróżnicowanych raków tarczycy nie ma jednego silnego onkogenu, natomiast dochodzi do nadekspresji wielu czynników, tzw. kinaz tyrozynowych, które pobudzają podziały komórkowe, zwiększają rozwój naczyń krwionośnych w nowotworze i jego zdolność do przerzutowania. Dysponujemy lekami hamującymi działanie tych aktywowanych nadmiernie kinaz. Po inhibitory kinaz tyrozynowych sięgamy właśnie w przypadkach, kiedy zastosowane po operacji uzupełniające leczenie jodem radioaktywnym jest nieefektywne. Drugą grupę chorych stanowią ci, u których miejscowe zaawansowanie raka nie pozwala na podjęcie leczenia operacyjnego. Musimy powiedzieć,

„Terapia drugiej linii w zróżnicowanych rakach tarczycy powinna się stać jednym z refundacyjnych priorytetów onkologicznych na rok 2023”

że leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych jedynie wydłuża czas do progresji choroby, nie daje ono możliwości pełnego wyeliminowania raka.

Jaka jest dostępność nowoczesnych terapii dla chorych na raka tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym?

– W Polsce mamy program lekowy poświęcony pacjentom z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Na razie finansowany jest w nim jeden lek. U części pacjentów mimo zastosowanej terapii, po początkowej odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby w postaci zwiększenia wielkości leczonych przerzutów lub pojawienia się nowych ognisk nowotworowych. Leczenie onkologiczne czasami przypomina zabawę w gonienie króliczka, który mimo naszych starań wciąż nam się wymyka. Powstają mutacje oporności, które pozwalają komórkom nowotworowym obejść zablokowany przez lek szlak przekazywania sygnałów wzrostowych. Jeśli dochodzi do progresji choroby, konieczna jest zmiana strategii leczenia i sięgnięcie po lek drugiej linii.

Dzisiaj w przypadku raka tarczycy mamy ograniczone możliwości w tym zakresie, ponieważ nie ma innych leków finansowanych ze środków publicznych. Furtką, z której korzystamy w takich sytuacjach, jest ratunkowy dostęp do technologii lekowych. Świetnie, że istnieje to narzędzie. Pozwala na finansowanie ze środków publicznych leków dla indywidualnego pacjenta, w sytuacji gdy wykorzystane zostały dostępne refundowane technologie lekowe i okazały się one nieskuteczne. Przygotowanie takiego wniosku wcale nie jest łatwe, wymaga od lekarzy poświęcenia czasu na czynności biurokratyczne, uzyskania akceptacji konsultanta wojewódzkiego lub krajowego w danej dziedzinie. Wolelibyśmy, żeby te leki były refundowane i w prostszy sposób dostępne dla naszych chorych. W Polsce ok. 50–60 pacjentów rocznie wymaga leczenia z powodu oporności na jod radioaktywny. Myślę, że leczenie tych chorych nie będzie stanowiło dużego obciążenia finansowego dla Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego pilnie oczekujemy na rozszerzenie programu lekowego o kolejne leki.

Na jakie leki w drugiej linii czekają pacjenci i lekarze?

– Na świecie są zarejestrowane co najmniej dwa inne preparaty do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy. Niestety nie są one dostępne dla polskich pacjentów. Leki te hamują liczne receptorowe kinazy tyrozynowe związane ze wzrostem nowotworu, angiogenezą, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. W badaniach klinicznych wykazano, że wpływają na istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji w stosunku do placebo – także u chorych z progresją choroby po uprzednim zastosowaniu pierwszej linii leczenia.

Co pokazują badania dotyczące skuteczności tych terapii?

– Rekomendacje polskich towarzystw naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka tarczycy u chorych dorosłych zawierają wskazania do sekwencyjnego zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym raku tarczycy.

Ekspert zajmujący się leczeniem raka tarczycy wskazali, że terapia drugiej linii w DTC powinna stać się jednym z refundacyjnych priorytetów onkologicznych na 2023 rok. Nie możemy pacjentowi powiedzieć, że nie mamy mu nic do zaproponowania.

Nawet jeśli zaawansowanego nowotworu nie uda się wyleczyć, to przy zastosowaniu kolejnych linii leczenia może on stać się chorobą przewlekłą. Naszym celem jest zmniejszenie wielkości zmian nowotworowych i zatrzymanie progresji choroby lub jej spowolnienie. Zaawansowane choroby nowotworowe coraz częściej mogą być leczone jak inne choroby przewlekłe: nadciśnienie czy cukrzyca, kiedy nie mamy narzędzi, żeby je wyleczyć, ale możemy je skutecznie kontrolować. Z nowotworem pacjenci mogą żyć długie lata. Ale kluczowa jest dostępność do terapii kolejnych linii, pozwalająca na szybką zmianę leczenia w razie progresji.

Rozmawiała Monika Stelmach

„W Polsce ok. 50–60 pacjentów rocznie wymaga terapii z powodu oporności na jod radioaktywny. Myślę, że leczenie tych chorych nie będzie stanowiło dużego obciążenia dla NFZ, dlatego pilnie oczekujemy na rozszerzenie programu lekowego”

Materiał powstał przy współpracy z firmą IPSEN POLAND sp. z o.o./DRSC-PL-000134.