

Spotkanie po ASCO 2016 Gdańsk, 1–2 lipca 2016

Motto Kongresu ASCO 2016 — „Collective wisdom: the future of patient-oriented care and research” — służy podkreśleniu roli współpracy różnych specjalistów w tworzeniu najlepszej opieki onkologicznej. Ta współpraca obejmuje nie tylko lekarzy czy przedstawicieli nauk podstawowych, ale także specjalistów rehabilitacji, farmakoekonomiki, czy wreszcie ekspertów z zakresu zdrowia publicznego. Wzajemne czerpanie z różnych obszarów wiedzy pozwala na lepszą organizację opieki nad chorymi na nowotwory, w której leczenie stanowi tylko jeden z elementów. Podczas podsumowującego Kongres „Spotkania po ASCO” wykładowcy niejednokrotnie nawiązywali do wspomnianego motto.

„Spotkanie...” odbyło się po raz 15. Od początku istnienia cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem. Kiedy to sprawozdanie trafi do rąk czytelników, oprócz przypomnienia ważnych doniesień z 2016 roku będzie również sygnałem, że warto zaplanować przyjazd na kolejne „Spotkanie...” w Trójmieście.

Biologia nowotworów i nowe leki

— Piotr Wysocki

Wzrost raków piersi z ekspresją ER i/lub PgR zależy od cykliny D1, która aktywując zależne od niej kinazy (CDK4/6), umożliwia przejście komórek nowotworowych z fazy G1/S cyklu komórkowego do fazy podziału. Stosowanie hormonoterapii blokuje cykl w fazie G1, jednak obserwowany wówczas wzrost poziomu cykliny D1 skutkuje wtórną aktywacją cyklu. Inhibitory kinaz zależnych od cyklin, nowa grupa leków hamujących proliferację komórkową, są badane od kilku lat. Palbocycylib jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi, oczekiwana jest rejestracja rybocycylibu, a obecnie intensywnie badany jest abemacyclicylib, który hamuje także cyklinę D1 (abstr. 510). Leki te mają nieco odmienny profil tolerancji, np. stosowanie palbocycylibu wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii, natomiast abemacyclicylibu — biegunek. Palbocycylib, po serii badań u chorych na raka piersi, stosowany w monoterapii, obecnie badany jest również w leczeniu innych nowotworów łitych (abstr. 5557) lub w skojarzeniu z chemioterapią (abstr. 2589).

Mutacje genu receptora estrogenowego (*ESR1*) są mutacjami aktywującymi, w których receptor kodowany przez tak uszkodzony gen jest stale aktywny i nie wymaga liganda do przekazywania sygnałów. Zaburzenia te bardzo rzadko występują u chorych nieleczonych (ok. 2% przypadków), natomiast często (u ok. 30% chorych) pojawiają się w przebiegu leczenia inhibitorami aromatazy (IA) i wiążą się z opornością na te leki. Obecność nieprawidłowej formy receptora estrogenowego może być względnie łatwo rozpoznawana za pomocą analizy krążącego DNA nowotworu (ctDNA) metodą biopsji płynnej. Obecność mutacji *ESR1* w trakcie leczenia IA wiąże się z gorszą odpowiedzią na kolejną linię leczenia oraz krótszym czasem przeżycia (abstr. 511). Co istotne, mutację taką można wykryć w płynnej biopsji już 3–6 mies. przed wystąpieniem klinicznej progresji. Rak piersi to kolejny nowotwór (obok raka płuca czy raka jelita grubego), w którym ocena krążącego DNA nowotworu zyskuje w ostatnich latach na znaczeniu. Obecnie stosowane metody sekwencjonowania nowej generacji pozwalają na uzyskanie bardzo wysokiej (> 80%) zgodności wyników pomiędzy biopsją tkankową i płynną (abstr. LBA 11501).

Leczenie skierowane na punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej jest aktywne w przypadku nowotworów o znacznej immunogenności, a więc takich, w których występuje znaczna różnorodność mutacji (np. czerniak, rak płaskonabłonkowy płuca czy rak pęcherza moczowego). Obecność mutacji skutkuje bowiem wytworzeniem nieprawidłowych białek, których część staje się antygenami pobudzającymi układ odpornościowy. Niestabilność mikrosatelitarna, czyli zaburzenie funkcji genów naprawczych, obserwowane w części przypadków raka jelita grubego (ale także w innych nowotworach przewodu pokarmowego, endometrium czy gruczołu krokowego), wiąże się z obecnością wielu mutacji somatycznych. Takim postaciom raka towarzyszą bogate nacieki limfocytarne, co wiąże się z odpowiedzią na immunoterapię (abstr. 3003).

Przedmiotem badań jest także poszukiwanie przyczyn braku immunogenności w nowotworach (brak nacieków limfocytarnych). W licznych typach nowotworów wykazano związek pomiędzy brakiem immunogenności i aktywacją

szlaku sygnałowego WNT/ β -kateniny (abstr. 3004). Szlak ten jest niezwykle ważny w macierzystych komórkach nowotworowych, a jego inhibitory są w trakcie wczesnych badań w różnych guzach (abstr. 2515, 2516).

Epidemiologia i profilaktyka

— Renata Duchnowska

W ocenie ryzyka zachorowania na określone nowotwory, najczęściej raka piersi i raka jajnika, coraz częściej stosuje się wielogenowe testy diagnostyczne. Badania w dużych populacjach dostarczają również informacji o roli genów pośredniej predyspozycji zachorowania na raka piersi i raka jajnika (np. *BARD1* — abstr. 1512 czy *RAD51D* — abstr. 1513).

W miarę upowszechniania się testów genowych coraz częściej zwraca się uwagę na bezpieczeństwo ich wykonywania. Wykazano bowiem, że rozbieżność w interpretacji wartości klinicznej wyników takich testów w różnych laboratoriach może dotyczyć nawet 25% badanych (abstr. 1510). Ma to znaczenie w odniesieniu zarówno do mutacji istotnych klinicznie, jak i mutacji o nieokreślonej wartości klinicznej, i może wpływać na stan psychiczny badanych osób (abstr. 1503). Wyniki testów genowych prowadzą także niejednokrotnie do wykonywania profilaktycznych zabiegów, które wpływają na emocjonalną i fizyczną jakość życia (abstr. 1505).

Badania przesiewowe w kierunku czerniaka skóry pozwalają wykryć chorobę we wcześniejszym stadium, jednak nie wiadomo, czy jest to związane ze zmniejszeniem umieralności (abstr. 1508).

Chłoniaki — Renata Zaucha

Wprowadzenie nowoczesnych terapii do leczenia szpiczaka plazmocytozy wyraźnie zwiększyło odsetek pięcioletnich przeżyć, jednak nadal na niewyselekcjonowanej populacji chorych mediana przeżyć nie przekracza 4 lat. Standardowe postępowanie obejmuje obecnie leczenie wysokodawkowe z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoezy, a w grupie chorych niekwalifikujących się do takiego leczenia wysokodawkowego — stosowanie trójleukowych schematów opartych o imidy.

Rokowanie w przypadku szpiczaków opornych jest szczególnie złe, mediana całkowitego czasu przeżycia wynosi 9 mies. Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym na antygen CD38, obecny na powierzchni komórek regulatorowych. Dodanie daratumumabu do dwuleukowego schematu (bortezomib i deksametazon) znamienne poprawia wyniki leczenia chorych na opornego nawrotowego szpiczaka mnogiego (abstr. LBA 4; badanie CASTOR; zwiększenie odsetka bardzo dobrych częściowych remisji i całkowitych remisji oraz zmniejszenie o 61% ryzyka zgonu). Odnotowano również wielokrotnie częściej remisje molekularne (14% w ramieniu eksperymentalnym i 3% w ramieniu standardowym). Sche-

mat eksperymentalny powodował więcej trombocytopenii, obwodowej neuropatii, biegunek i zakażeń, ale różnice nie były znamienne.

Podtrzymujące stosowanie rytuksymabu po leczeniu I linii wg schematu R–B (rytuksymab i bendamustyna) nie poprawia wyników leczenia chłoniaków z komórek płaszczą (abstr. 7503).

Obecny standard leczenia wczesnych postaci chłoniaka Hodgkina obejmuje podanie 2–4 cykli ABVD, a następnie radioterapii. Radioterapia w takim wskazaniu poprawia medianę czasu wolnego od progresji, ale pozostaje bez wpływu na całkowite przeżycie i wiąże się z ryzykiem późnych powikłań. Brentuksymab wedotin jest skoniugowanym z monometylem aurystatyny E przeciwciałem skierowanym na antygen CD30. Dołączenie tego leku do schematu AVD znacznie poprawia wyniki leczenia zaawansowanych postaci chłoniaka Hodgkina. Jego zastosowanie we wczesnych stadiach może być alternatywą dla radioterapii, jednak konieczne są dalsze badania (abstr. 7508).

Nowotwory przewodu pokarmowego

— Marzena Welnicka-Jaśkiewicz

W kilku dużych badaniach opublikowanych w ostatnich latach wykazano, że guzy zlokalizowane w lewej połowie okrężnicy charakteryzują się lepszym rokowaniem niż guzy w prawej połowie. W analizie pochodzących z bazy SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) danych ponad 65 tys. chorych na raka jelita grubego rozpoznanych w latach 2007–2011 wykazano, że u chorych w IV stopniu zaawansowania mediana czasu przeżycia dla lokalizacji lewo- i prawostronnej wynosiła odpowiednio 17 i 8,7 miesiąca (HR 1,25; abstr. 3505). Podobne dane dotyczące wpływu lokalizacji guza pierwotnego na wyniki leczenia i na rokowanie pojawiają się także w innych badaniach. Zaprezentowano dodatkową analizę danych pochodzących z badania III fazy CALGB/SWOG 80405, w którym chorzy na rozsianego raka jelita grubego otrzymywali w I linii chemioterapię z bewacyzumabem lub cetuksymabem. Wcześniej publikowane wyniki wskazywały na brak istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia (OS i PFS). Różnice takie wykazano natomiast w grupie chorych na raka bez mutacji *KRAS* w zależności od lokalizacji guza pierwotnego. Chorzy na raka lewej części okrężnicy uzyskali przeżycie znamienne dłuższe niż chorzy na raka prawej części (mediana OS — 33,3 w porównaniu do 19,4 mies.; abstr 3504). W przypadku lewostronnej lokalizacji znamienne rzadziej niż przy prawostronnej występowały przerzuty synchroniczne (76% w porównaniu do 87%). Stwierdzono ponadto, że w guzach lewostronnych skuteczniejszy okazał się cetuksymab (mediana OS 36,0 w porównaniu do 31,4 mies.), natomiast w prawostronnych — bewacyzumab (mediana OS 24,2 w porównaniu do 16,7 mies.). Podobne wyniki uzyskano z analizy danych z badania FIRE-3. Zależności pomiędzy lokalizacją guza pierwotnego

i wynikami leczenia są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Podkreśla się różnice nie tylko w objawach klinicznych, ale także w zakresie flory bakteryjnej. Co warte podkreślenia różnice w przeżyciach są wyraźnie widoczne u chorych w IV stopniu, znacznie mniejsze w III stopniu i praktycznie niedostrzegalne w II stopniu klinicznego zaawansowania.

U chorych na uogólnionego raka płaskonabłonkowego odbytu jedynym zalecanym schematem chemioterapii jest połączenie cisplatyny i 5-fluorouracylu. W przypadku oporności na takie leczenie możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie niwolumabem (abstr. 3503, badanie II fazy).

W badaniu ESPAC-4 wykazano, że skojarzone leczenie gemcytabiną i kapecytabiną zastosowane w uzupełnieniu resekcji R0 u chorych na raka trzustki jest korzystniejsze niż monoterapia gemcytabiną (abstr. LBA 4006, zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć z 16,3% do 28,8%). Skojarzone leczenie było nieco bardziej toksyczne, natomiast poprawa wyników leczenia wskazuje, że powinien to być nowy standard pooperacyjnego postępowania u takich chorych.

Nowotwory ginekologiczne — Radosław Mądry

Kolejna analiza pośrednia danych z badania Study19 potwierdza korzyść w odniesieniu do czasu przeżycia, czasu do progresji (statystycznie znamiennej) oraz czasu rozpoczęcia kolejnej linii chemioterapii u chorych ze stwierdzoną mutacją w genach *BRCA* objętych leczeniem olaparybem (abstr. 5501). Obecnie takie leczenie jest w Polsce realizowane w ramach programu lekowego.

Około 10% raków surowiczych jajnika wykazuje wysoki stopień zróżnicowania histologicznego. Raki te występują w młodszym wieku i charakteryzują się lepszym rokowaniem w porównaniu do pozostałych raków surowiczych. Często wykazują oporność na chemioterapię, natomiast obecność ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych może sugerować wrażliwość na hormonoterapię, choć brak, jak dotąd, prospektywnych badań oceniających wartość takiego postępowania. Retrospektywna analiza wykazała, że podtrzymujące leczenie hormonalne (letrozol, tamoksyfen, anastrozol, analog GnRH) poprawia wyniki w porównaniu do wyłącznej obserwacji (abstr. 5502, mediana czasu do progresji odpowiednio 52 mies. i 29,9 mies.). Konieczne jest jednak badanie prospektywne.

U chorych na raka jajnika opornego na pochodne platyny leczonych topotekanem dodanie sorafenibu poprawia medianę czasu do progresji (z 4,4 do 6,7 mies.) oraz medianę całkowitego przeżycia (z 10,1 do 17,1 mies.), jednak kosztem większej toksyczności (zespół ręka-stopa oraz łysienie, abstr. 5522).

Nowotwory OUN — Sergiusz Nawrocki

Obecnie rozpoznanie nowotworów z tkanki glejowej powinno obowiązkowo obejmować diagnostykę molekularną: oznaczenie mutacji genu *IDH1* (kodującego dehydrogenazę

izocytrynianową 1) i metylacji promotora genu *MGMT* oraz kodelecji 1p/19q. Obecność tych uszkodzeń jest podstawą nowej klasyfikacji nowotworów wywodzących się z gleju. Pojawia się coraz więcej badań, które potwierdzają znacznie prognostyczne i predykcyjne tych zaburzeń. Temozolomid zastosowany w uzupełnieniu chemioradioterapii lub radioterapii u chorych na glejaka anaplastycznego (WHO III) bez kodelecji 1p/19q wydłuża istotnie życie chorych i czas do progresji choroby (abstr. LBA 2000). Metylacja promotora genu *MGMT* jest czynnikiem prognostycznym, ale jej wartość predykcyjna wymaga dalszej obserwacji. U chorych na glejaka o niższym stopniu złośliwości (WHO II) z niewielką zmianą resztkową po operacji oraz z kodecją 1p/19q można rozważyć odroczenie radioterapii. Chorzy bez wspomnianej kodelecji nie odnoszą zysku z zastosowania temozolomidu (abstr. 2002).

W leczeniu chorych na glejaka wielopostaciowego (WHO IV) chemioradioterapia z podtrzymującą chemioterapią temozolomidem jest od 10 lat standardem postępowania. Dotąd jednak brak było dowodów, że postępowanie takie jest skuteczniejsze od wyłącznej radioterapii u chorych w starszym wieku, mimo że średnia wieku w glejaku wielopostaciowym wynosi 65 lat. Wyniki badania III fazy przeprowadzonego w populacji chorych > 65 r.ż. wskazują, że leczenie skojarzone wydłuża znacząco przeżycie (HR = 0,76), czas do progresji (HR = 0,50) i że jest dobrze tolerowane także w grupie starszych chorych (LBA 2). U części starszych chorych można natomiast zastosować skróconą radioterapię. Największy zysk z chemioterapii temozolomidem odnoszą chorzy z metylacją promotora genu *MGMT* (HR = 0,53), aczkolwiek jest on widoczny również u chorych bez metylacji (HR = 0,75).

Nowotwory głowy i szyi — Monika Rucińska

Radiochemioterapia pozostaje standardem leczenia miejscowo zaawansowanych raków głowy i szyi. Wyniki leczenia takich chorych są jednak nadal złe. Przeciwciała anty-EGFR można rozważyć u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną, ale nie są one od niej skuteczniejsze. Trwają badania poszukujące skuteczniejszych metod leczenia. Tegoroczne doniesienia oceniające wartość różnych sposobów intensyfikacji leczenia przyniosły w większości negatywne wyniki. Zastosowanie chemioterapii z równoczesną radioterapią z cetuksymabem poprawia odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od progresji (52,3% w porównaniu do 40,5% u chorych bez chemioterapii) oraz kontrolę miejscową, jednak bez wpływu na całkowite przeżycie (abstr. 6003). Dodanie chemioterapii indukcyjnej do radioterapii skojarzonej z cetuksymabem nie jest skuteczniejsze od równoczesnej radiochemioterapii (abstr. 6000). Nie odnotowano różnic w zakresie czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia, jak również w zakresie kontroli miejscowej i wystąpienia przerzutów odległych.

Podstawą leczenia nawrotowych oraz pierwotnie uogólnionych postaci raka regionu głowy i szyi jest chemioterapia. U chorych na raka nosowej części gardła porównano standardowy schemat — cisplatyna i 5-fluorouracyl ze schematem cisplatyna i gemcytabina. Wykazano, że zastosowanie gemcytabiny w I linii leczenia zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie, poprawia medianę czasu przeżycia wolnego od progresji (z 5,6 do 7,0 mies.) i całkowitego (z 20,9 do 29,1 mies.; abstr. 6007). Jest to pierwsze badanie III fazy i wymaga potwierdzenia, ale wyniki są bardzo obiecujące i być może w najbliższych latach czeka nas zmiana standardu.

Zastosowanie inhibitorów PD1 po niepowodzeniu I linii chemioterapii poprawia wyniki leczenia (abstr. 6009 — niwolumab, abstr. 6011, 6012 — pembrolizumab).

Nowotwory klatki piersiowej

— Rafał Dziadziuszko

Retrospektywna analiza danych z rejestru nowotworów w USA wskazuje, że u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniu IA szybkie (do 5 tygodni od rozpoznania) przeprowadzenie leczenia operacyjnego jest związane z dłuższym czasem przeżycia (abstr. 8549).

Badanie z randomizacją porównujące skuteczność radioterapii fotonowej techniką IMRT oraz radioterapii protonowej u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP wykazało porównywalny czas przeżycia w obu ramionach (abstr. 8500). Nie wykazano także różnic w odniesieniu do odsetka niepowodzeń, czasu do wystąpienia popromiennego zapalenia płuc ani średnich dawek promieniowania dla przelicy i płuc. Kolejne badanie z randomizacją porównujące te dwa sposoby napromieniania w grupie chorych w III stopniu klinicznego zaawansowania po przebytej chemioterapii jest w toku.

Alektynib porównany bezpośrednio z kryzotynibem w leczeniu I linii ALK-dodatniego NDRP pozwala uzyskać dłuższą medianę czasu wolnego od progresji (HR = 0,34; abstr. 9008). Alektynib ma też korzystniejszy profil działań niepożądanych oraz charakteryzuje się dobrą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego, co czyni go bardzo obiecującym lekiem. W leczeniu ALK-dodatniego NDRP pojawiają się także inne nowe leki, takie jak lorlatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej białka ALK i ROS1 (abstr. 9009) czy brygatynib (abstr. 9007), które są badane w kolejnych liniach leczenia.

Toczą się badania mające na celu ustalenie optymalnego leczenia z zastosowaniem modulatorów odpowiedzi immunologicznej (abstr. 3001, 9027). Skojarzenie przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1 jest postępowaniem aktywnym, ale obciążonym znaczną toksycznością.

Występująca u chorych na NDRP mutacja T790M w eksonie 20. genu *EGFR* związana jest z opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej (IKT). Jest ona obecna u ok. 1% chorych na NDRP w momencie rozpoznania i u ok. 50% chorych

z opornością na IKT. Być może w trakcie terapii dochodzi do selekcji komórek z mutacją T790M, które stają się w ten sposób dominującym klonem. Wykrywanie tej mutacji w próbkach moczu lub osocza może się stać wartościową, nieinwazyjną metodą oceny mechanizmu oporności na leczenie inhibitorami *EGFR* (abstr. 9001). Ozymertynib, inhibitor *EGFR* 3. generacji, zarejestrowany do leczenia u chorych na NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej terapii anty-*EGFR* i z potwierdzoną mutacją T790M, wykazał u chorych z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych obiecującą aktywność i względnie niską toksyczność (abstr. 9002).

U chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w postaci ograniczonej porównano równoczesną radiochemioterapię realizowaną dwiema frakcjami (45 Gy/30fr) lub jedną frakcją dziennie (66 Gy/33fr). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie czasu przeżycia (mediana odpowiednio 30 i 25 mies., HR = 1,17). Odsetek poważnych działań niepożądanych był porównywalny, z wyjątkiem neutropenii w stopniu 3. i 4., która występowała częściej u chorych otrzymujących hiperfrakcjonowaną radioterapię (74% i 65%, p = 0,03). Leczenie hiperfrakcjonowane trwało krócej i pozwoliło w większym stopniu zrealizować założony plan leczenia.

Tremelimumab, inhibitor CTLA-4, zastosowany jako leczenie 2. lub 3. linii w międzybłoniaku opłucnej wykazuje aktywność zbliżoną do *placebo* (abstr. 8502).

Rosnąca liczba osób po leczeniu onkologicznym, wymagających okresowej kontroli, stanowi coraz większe wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. Na świecie toczy się wiele badań oceniających przydatność technik telemedycznych w prowadzeniu badań kontrolnych. W badaniu klinicznym III fazy oceniono dwa schematy badań kontrolnych — z zastosowaniem aplikacji internetowej (kwestionariusz dwunastu objawów, wypełniany przez chorych jeden raz w tygodniu i w razie objawów sugerujących nawrót — wizyta lekarska) oraz tradycyjny schemat badań kontrolnych (wizyty lekarskie co 3 miesiące, abstr. LBA 9006). Nawrót choroby wykryto znamienne częściej w grupie chorych korzystających z aplikacji internetowej, co pozwoliło na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia i wiązało się z poprawą czasu przeżycia (19 mies. w porównaniu do 12 mies. w grupie chorych poddanych tradycyjnej obserwacji). Wykorzystanie internetu może ułatwić racjonalne prowadzenie badań kontrolnych po leczeniu, także w innych nowotworach.

Nowotwory układu moczowego

— Piotr Potemski

Badanie GETUG 13 oceniało intensyfikację chemioterapii (zmodyfikowany schemat BEP z paklitaksemem i oksaliplatyną) u chorych na rozlanego raka zarodkowego z niezadawalającym obniżeniem stężenia markerów nowotworowych po 1. cyklu BEP. Wyniki opublikowane w 2013 roku wskazywały na wydłużenie czasu wolnego od progresji pod wpływem

intensywnego leczenia w porównaniu do standardowej kontynuacji BEP. Obecnie przedstawiono wyniki tego badania po medianie obserwacji równej 5,6 roku (abstr. 4504). Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 60% w ramieniu intensywnej chemioterapii i 47% w ramieniu kontrolnym ($p = 0,037$). Różnica w zakresie całkowitych przeżyć (odpowiednio 70% i 61%) jest jednak nieznamienista ($p = 0,12$), natomiast w ramieniu eksperymentalnym zastosowano bardzo wysoką dawkę bleomycyny (520 j.m.), co budzi niepokój w kontekście późnych powikłań płucnych. W badaniu tym potwierdzono, że tempo obniżania się markerów po 1. cyklu BEP ma znaczenie rokownicze, jednak ewentualna zmiana chemioterapii w takim momencie nie jest jeszcze standardem.

Wysokodawkowa chemioterapia z późniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej w nawrotowych nowotworach zarodkowych jest skutecznym leczeniem ratunkowym (abstr. 4505; retrospektywna analiza doświadczeń Uniwersytetu Indiana). Postępowanie to pozwala uzyskać wyleczenie także u chorych z opornością na pochodne platyny po kilku liniach leczenia, z pierwotną lokalizacją choroby w śródpiersiu czy przerzutami do mózgu (60% 2-letnich przeżyć). Toczące się obecnie badanie III fazy z randomizacją (TIGER) pozwoli na ostateczne ustalenie miejsca dla takiej terapii.

Kabozantynib zastosowany u chorych na zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu leczenia antyangiogennego wydłuża – w porównaniu do ewerolimusu – czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (abstr. 4506). Jest to drugi obok niwolumabu lek, który wydłuża przeżycie u takich chorych.

Pooperacyjna chemioterapia docetaksemem (bez glikokortykosteroidu) u chorych na raka gruczołu krokowego o dużym ryzyku nawrotu po prostatektomii nie poprawia wyników leczenia (abstr. 5001). Jest to kolejne negatywne badanie III fazy dotyczące zastosowania docetakselu w takim wskazaniu.

Kabazytaksel zastosowany u chorych na uogólnionego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, nie jest skuteczniejszy od docetakselu (abstr. 5006). Lek ten jest od 2010 roku zarejestrowany w II linii leczenia w dawce 25 mg/m² na podstawie badania rejestracyjnego TROPIC, w którym wykazano poprawę przeżyć w porównaniu do mitoksantronu. Z uwagi na znaczną toksyczność takiego leczenia (5% zgonów z powodu objawów niepożądanych) FDA nakazało producentom leku przeprowadzenie badania typu „non-inferiority”, oceniającego wartość leczenia w niższej dawce (20 mg/m²). Wynik badania wskazuje, że obniżenie dawki kabazytakselu nie powoduje obniżenia skuteczności (abstr. 5008). Istotne jest jednak, że kryterium „non-inferiority” było w tym badaniu bardzo łagodne, bowiem opierało się na założeniu, że kabazytaksel w niższej dawce zapewnia

przynajmniej 50% efektu uzyskanego przy zastosowaniu wyższej dawki.

Czerniak i mięsaki — Piotr Rutkowski

Mutacje genu *NRAS* występują u ok. 20% chorych na uogólnionego czerniaka skóry i dotyczą populacji bez mutacji *BRAF*. Są one związane z aktywacją szlaku kinazy MAP. Czerniaki z takim uszkodzeniem charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem, a w przypadku niepowodzenia immunoterapii roją szczególnie źle. Binimetynib, inhibitor MEK, zastosowany u wcześniej nieleczonych chorych lub z progresją po immunoterapii, w porównaniu do dakarbazyny pozwala uzyskać wyższe odsetki odpowiedzi i kontroli choroby oraz istotnie wydłuża medianę czasu wolnego od progresji (2,8 mies. w porównaniu do 1,5 mies.; abstr. 9500). Korzyść była widoczna szczególnie w grupie chorych poddanych wcześniej immunoterapii (5 mies. w porównaniu do 1,6 mies.), co sugeruje przydatność binimetynibu w skojarzonym leczeniu.

W leczeniu zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* skojarzenie inhibitora BRAF z inhibitorem MEK jest obecnie standardem leczenia, a wartość takiego postępowania potwierdzono w kolejnych analizach danych z badań COMBI-d (abstr. 9502) i BRIM 7 (9510).

Zaktualizowane (mediana okresu obserwacji 18 mies.) wyniki badania CheckMate 067 potwierdzają większą korzyść z zastosowania skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem w porównaniu do obu leków stosowanych w monoterapii (abstr. 9505). Mediana czasu wolnego od progresji jest nadal istotnie dłuższa dla skojarzonego leczenia, aczkolwiek różnica w odniesieniu do niwolumabu jest niewielka. Wyników dotyczących czasu całkowitego przeżycia nie podano z uwagi na niewystarczającą liczbę zdarzeń. Skojarzone leczenie obarczone jest jednak większą toksycznością, powodującą przerwanie leczenia u ok. 30% chorych. Zaobserwowano jednak, że w takich przypadkach nadal utrzymuje się odpowiedź. Monoterapia leczeniem anty-PD-1 jest skuteczniejsza niż leczenie anty-CTLA-4, ma lepszy profil bezpieczeństwa i powinna być leczeniem z wyboru w 1. linii.

Brak natomiast jakiegokolwiek postępu w systemowym leczeniu czerniaka gałki ocznej. Przeciwciała anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) czy anty-PD-L1 (atezolizumab) wykazują bardzo niską aktywność wobec tego nowotworu (abstr. 9507).

Modulatory odpowiedzi immunologicznej wywołują szereg niepożądanych objawów związanych z układem odpornościowym. Rodzi to wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania takich leków u chorych z wcześniej występującymi chorobami autoimmunologicznymi. Dostępne dane wskazują, że leczenie anty-PD-1 może być uzasadnione i bezpieczne w przypadku współistniejących schorzeń autoimmunologicznych, aczkolwiek chorzy z takim wywiadem mogą odnosić mniejszą korzyść z leczenia anty-PD-1 (abstr. 9515).

Rozpoznawanie i leczenie mięsaków należy prowadzić w ośrodkach referencyjnych. Doświadczenia francuskie wskazują, że wyniki leczenia są wówczas znamienne lepsze (abstr. 11013). U chorych częściej wykonuje się właściwe badania obrazowe, biopsję przed leczeniem chirurgicznym, resekcje radykalne R0/R1, a czas przeżycia wolnego od choroby jest dłuższy.

Pierwsze próby immunoterapii u chorych na zaawansowane mięsaki wskazują, że najwyższe odsetki odpowiedzi osiąga się w przypadku mięsaków o znacznym zróżnicowaniu molekularnym, a przez to większej immunogenności (abstr. 11006).

Leczenie wspomagające — Renata Zaucha

Polineuropatia obwodowa indukowana chemioterapią przebiega z zanikiem włókien nerwowych w naskórku, istotnie pogarsza jakość życia i bywa powodem zakończenia leczenia. Największe, sięgające 90% ryzyko rozwoju tego powikłania dotyczy chorych leczonych pochodnymi platyny. Nie istnieją skuteczne sposoby zapobiegania tej toksyczności. W leczeniu wykazano korzyść jedynie z zastosowania duloksetyny i wenlafaksyny. W badaniu klinicznym z randomizacją wykazano, że regularne ćwiczenia fizyczne o umiarkowanym nasileniu znamienne zmniejszają ryzyko wystąpienia obwodowej polineuropatii u chorych leczonych schematami zawierającymi alkaloidy barwinka, taksoidy lub cisplatynę (abstr. 10000). Analiza wpływu schorzeń towarzyszących (cukrzyca nadciśnienie, hipercholesterolemia, niedoczynność tarczycy, półpasiec, choroby naczyń obwodowych, choroby autoimmunologiczne) na ryzyko wystąpienia polineuropatii u chorych powyżej 65 r.ż. leczonych taksoidami, wykazała, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka była cukrzyca (abstr. 10001).

Wczesne zintegrowanie paliatywnego i onkologicznego leczenia znamienne poprawia jakość życia chorych, nastrój oraz komunikację chorych także u schyłku życia, aczkolwiek efekt ten zależy od typu nowotworu i jest wyraźnie większy u chorych na raka płuca niż u chorych na raka przewodu pokarmowego (abstr. 10003).

Zaprezentowano wyniki metaanalizy 34 badań dotyczących zastosowania czynników stymulujących erytropoezę w porównaniu z *placebo* u chorych na różne nowotwory (abstr. 10023). Wykazano znamienne podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę (OR 1,93). Stosowanie tych leków było również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do przeżycia ogólnego w nowotworach piersi oraz głowy i szyi, natomiast w nowotworach płuc i miednicy przeżycia były podobne jak u chorych otrzymujących *placebo*.

Rak piersi — Aleksandra Łacko

W raku piersi stosuje się obecnie mniej okaleczających zabiegów operacyjnych zarówno w odniesieniu do piersi,

jak i pachowych węzłów chłonnych. Odległe wyniki badania ACOSOG Z0011 wskazują, że u chorych na wczesnego raka piersi (cT1-T2cN0), w przypadku stwierdzenia przerzutów w 1–2 wartowniczych węzłach chłonnych, można bezpiecznie odstąpić od resekcji pozostałych węzłów chłonnych. Postępowanie takie nie pogarsza kontroli miejscowej, a wskaźniki przeżyć po 10 latach w grupach chorych poddanych i niepoddanych resekcji pachowych węzłów chłonnych są porównywalne. Wyłączna obserwacja wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem powikłań.

U chorych na wczesnego hormonozależnego raka piersi większość nawrotów występuje po ponad 5 latach od pierwotnego leczenia. Ta obserwacja uzasadnia próby wydłużenia czasu trwania uzupełniającej hormonoterapii. Wcześniej wykazano, że stosowanie tamoksyfenu dłużej niż standardowe 5 lat zmniejsza umieralność z powodu raka piersi (badanie ATLAS i ATTom). W sesji plenarnej Kongresu ASCO 2016 przedstawiono wyniki badania klinicznego z randomizacją oceniającego wartość wydłużonej uzupełniającej hormonoterapii letrozolem (10 lat w porównaniu do 5 lat, abstr. LBA1). Chore mogły wcześniej otrzymywać tamoksyfen w uzupełniającym leczeniu. Wykazano znamienne oraz istotne klinicznie zmniejszenie ryzyka nawrotu, przede wszystkim w odniesieniu do raka drugiej piersi, ale bez wpływu na ogólne przeżycie. Wydłużone leczenie letrozolem związane było z większą częstością powikłań kostnych. Wobec rosnącej liczby danych wskazujących na pewną przewagę wydłużonej uzupełniającej hormonoterapii kluczowe jest zdefiniowanie grupy wysokiego ryzyka celem optymalnego doboru chorych, które mogą odnieść korzyść z takiego leczenia. Analiza Early Breast Cancer Cooperative Group (EBCCG) wykazała, że u chorych na wczesnego raka piersi ryzyko nawrotu po 5 latach uzupełniającej hormonoterapii zależy przede wszystkim od zaawansowania klinicznego (w skali 20 lat dla guzów T1N0 wynosi 14%, a dla guzów T2pN2 — ok. 50%), stopnia histologicznego zróżnicowania oraz wskaźnika proliferacji Ki67 (abstr. 505). Nie zidentyfikowano jednak bardziej precyzyjnych czynników ryzyka późnego nawrotu. Obecnie wydłużona uzupełniająca hormonoterapia może być rozważana z uwzględnieniem ryzyka późnego nawrotu, oczekiwanego czasu życia, ryzyka wystąpienia powikłań takiego leczenia, a także preferencji chorej.

Kolejne badanie III fazy (PALOMA-2) oceniające wartość inhibitorów CDK4/6 wykazało, że dodanie palbocyklibu do letrozolu w leczeniu 1. linii chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie wiąże się z wydłużeniem mediany czasu wolnego od progresji w porównaniu do wyłącznego letrozolu (abstr. 507). Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane.

Od kilku lat toczy się dyskusja dotycząca konieczności stosowania antracyklin w uzupełniającym leczeniu, która wynika z późnej toksyczności związanej z tymi lekami. Oceniono wyniki leczenia chorych na wczesnego HER2-

-ujemnego raka piersi z grupy wysokiego ryzyka poddanych uzupełniającej chemioterapii zawierającej antracykliny i taksoid w porównaniu do 6 cykli chemioterapii zawierającej docetaksel i cyklofosfamid (TC, abstr. 1000). W odniesieniu do głównego punktu końcowego — czasu przeżycia wolnego od nawracającego raka piersi — chemioterapia TC okazała się leczeniem mniej skutecznym. Ogólne przeżycie po 4 latach było porównywalne i bardzo dobre w obu ramionach (95% dla chemioterapii z antracyklinami i 94,7% dla chemioterapii TC). Korzyść z leczenia antracyklinami odniosły chore z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (brak ekspresji receptorów hormonalnych, przerzuty do więcej niż 4 pachowych węzłów chłonnych). Nie odnotowano natomiast korzyści u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz z ekspresją receptorów hormonalnych. Te aspekty, jak również uwzględnienie czynników ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, powinny być wskazówką dla wyboru uzupełniającej chemioterapii.

Miscellanea — Barbara Radecka

Znaczenie uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania nie jest ustalone. Postępowanie to może być rozważane u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W retrospektywnej ocenie jego wartości u chorych w prowincji Ontario w Kanadzie nie potwierdzono korzyści z uzupełniającej chemioterapii u chorych w II stopniu, także w grupie z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Wskaźniki przeżycia całkowitego, jak i zależnego od raka nie były lepsze u chorych poddanych uzupełniającemu leczeniu. Zaobserwowano przy tym istotne różnice w zastosowaniu takiego leczenia w różnych regionach tej prowincji (10–39%, $p < 0,001$; abstr. 6569).

Panują obawy, że sponsorowane przez przemysł badania kliniczne oceniające wartość leków lub urządzeń medycznych mogą być stronnicze. Ocena 226 badań klinicznych z randomizacją dotyczących onkologii, opublikowanych w latach 2010–2015 w renomowanych czasopismach (IF > 5, obowiązkowa informacja o źródłach finansowania badania), wykazała, że badania organizowane i finansowane przez przemysł charakteryzuje większy rygor metodologiczny w porównaniu z badaniami niezwiązanymi z przemysłem. Odsetek badań pozytywnych był podobny (abstr. 6592).

Porównano częstość występowania w codziennej praktyce niepożądanych objawów związanych z układem sercowo-naczyniowym u chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowych (IKT — aksytynib, dasatynib, imatynib, lapaty-

nib, nilotynib, pazopanib, regorafenib, sorafenib i sunitynib) oraz w grupie kontrolnej. Ciężkie zdarzenia niepożądane (st. 4–5 wg CTCAE version 4.0) występowały znacznie częściej w grupie leczonych IKT (2,3% w porównaniu do 0,3%, $p=0,02$), a ryzyko ich wystąpienia było większe u chorych z towarzyszącą hiperlipidemią, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płucną (abstract 6596).

Kardiotoksyczność antracyklin najczęściej ocenia się na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF — *left ventricular ejection fraction*) przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami. Brak jednak dowodów naukowych, że takie postępowanie podnosi bezpieczeństwo leczenia. Poddano retrospektywnej ocenie częstość występowania obniżonej frakcji wyrzutowej w zależności od czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (m.in. nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, palenie tytoniu, wywiad rodzinny). Wykazano, że u chorych bez takich czynników obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory jest niezwykle rzadkie, co podważa wartość oceny LVEF przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami wszystkich chorych (6608).

Ryzyko zachorowania na czerniaka zwiększa się wraz z wiekiem, jednak istnieje niewiele danych klinicznych na temat efektów leczenia chorych w podeszłym wieku. Chorzy ≥ 80 r.ż. rzadko uczestniczą w badaniach klinicznych dotyczących nowych terapii dla zaawansowanego czerniaka. W retrospektywnej analizie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem) w grupie 106 chorych ≥ 80 lat. Częstość niepożądanych objawów u chorych w podeszłym wieku była zbliżona do obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy ww. leków we wszystkich grupach wiekowych. Nie odnotowano zgonów spowodowanych leczeniem (abstract 10009).

Wszystkie wykłady „Spotkania po ASCO 2016” dostępne są w wersji wirtualnej na stronie: www.poasco.pl. Kolejne, XVI spotkanie, odbędzie się w Gdańsku w dniach 30 czerwca – 1 lipca 2017 r.

Dr n. med. Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii

ul. Katowicka 66a

45-060 Opole

e-mail: brad@onkologia.opole.pl