

XI Spotkanie po ASCO

U progu wakacji w dniach 29–30 czerwca 2012 w Gdańsku po raz 11. odbyło się „Spotkanie po ASCO”. Tegoroczna edycja rozpoczęła drugie dziesięciolecie tej znakomitej konferencji, podczas której polscy onkolodzy mogli zapoznać się z najnowszymi doniesieniami, i to w niespełna miesiąc po ich prezentacji na Kongresie ASCO. „Spotkanie...” ma już bogatą tradycję i ustaloną formułę, ale jednocześnie ewoluje, będąc nowoczesnym i przyjaznym dla uczestników edukacyjnym wydarzeniem. W tym roku pojawiły się nowe wykłady — z zakresu biologii nowotworów, epidemiologii i profilaktyki oraz dotyczące nowych leków, które są obecnie oceniane w badaniu wczesnej fazy. Wykładowcy przygotowali krótkie podsumowania wybranych i prezentowanych doniesień, które zostały zawarte w materiałach konferencyjnych. Zostało to bardzo dobrze przyjęte przez uczestników. Tradycyjnie natomiast prowadzący sesje — profesorowie Jacek Jassem i Maciej Krzakowski — komentowali prezentowane doniesienia, poddając je własnej interpretacji.

Zachęcam Państwa do zapoznania się z wersją wirtualną tych oraz wcześniejszych wykładów zamieszczoną na stronie www.poasco.pl.

Biologia nowotworów i nowe leki

Rafał Dziadziuszko

Sekwencjonowanie genomu, czyli odczytywanie kolejności nukleotydów lub ich par w łańcuchach RNA i DNA guza, staje się coraz bardziej dostępną metodą poznawczą. Zakres metody jest bardzo szeroki. Pozwala na badanie całego genomu (30 tys. genów), umożliwia ocenę kolejności nukleotydów w mRNA, wykrycie zmian liczby kopii DNA, a także ocenę sekwencji wybranych genów uczestniczących w onkogenezie. Ocena całego genomu dostarcza najwięcej informacji, ale jest jednocześnie niezwykle kosztowna i wymaga rozbudowanej struktury bioinformatycznej. Z kolei badanie wybranych genów pozwala na ocenę jedynie genów zawartych w danym zestawie, ale jest znacznie tańsze i najbardziej przydatne do zastosowania w praktyce klinicznej, np. przy wyborze terapii ukierunkowanych molekularnie. Przykładem zastosowania badań genomu jest

analiza liczby kopii genu *ESR1*, kodującego receptor estrogenowy α (*ER α*) w materiale tkankowym chorych na raka piersi otrzymujących uzupełniające leczenie tamoksyfenem w ramach badania ABCSG-6 (abstr. 10501). Podwyższoną liczbę kopii genu stwierdzono u 47% chorych i cecha ta była silnie związana z czasem przeżycia wolnego od nawrotu oraz z czasem przeżycia zależnego od raka piersi, a także oznaczoną immunohistochemicznie ekspresją *ER α* . Wyniki te nie tylko potwierdzają predykcyjne znaczenie *ER α* , ale być może pozwolą w przyszłości na lepszy dobór chorych do leczenia tamoksyfenem.

Badanie somatycznych mutacji w komórkach guzów litych wymaga dostatecznej ilości materiału tkankowego, który nie zawsze jest dostępny na różnych etapach choroby. Analiza mutacji metodą ilościowej reakcji PCR może być dokonana również w wolno krążącym osoczym DNA guza, które jest obecne w niewielkich ilościach we krwi obwodowej większości chorych. Wcześniejsze analizy tego typu wykazywały zgodność pomiędzy obecnością mutacji w tkankach guza i w osoczym DNA na poziomie 60–80%. Badacze z Francji dokonali analizy mutacji genów *KRAS* i *BRAF* w grupie 79 chorych na rozlanego raka jelita grubego i wykazali 98% zgodność oceny tych mutacji w DNA wyizolowanym z tkanek guza pierwotnego i z krwi obwodowej (czułość testu 89%, swoistość 100%, abstr. 10505). Być może otwiera to nowe możliwości nieinwazyjnej diagnostyki molekularnej.

LDK 378 to nowy inhibitor ALK, który oceniono w badaniu I fazy w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością genu fuzyjnego *EML4-ALK* (abstr.3008). To uszkodzenie genowe skutkuje produkcją nieprawidłowej formy kinazy i występuje u 3–5% chorych na NDRP. Chorzy, u których występuje ta rearanżacja genowa, mają szczególne cechy: są to zwykle młodzi, niepalący mężczyźni, a raki (najczęściej gruczolowe) wykazują oporność na chemioterapię i inhibitory EGFR. Od 2010 roku uznanym lekiem w tej grupie chorych jest kryzotynib. LDK 378 wykazał znaczną aktywność również u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem (81% odpowiedzi). Tolerancja leczenia była dobra — najczęstszym niepożądanym objawem była biegunka.

Epidemiologia i profilaktyka

Renata Duchnowska

W ostatnich latach pojawia się wiele prac na temat zależności pomiędzy nowotworami i cukrzycą. Badane są mechanizmy molekularne, czynniki ryzyka zachorowania, a także efekty leczenia. W zaprezentowanej w tym roku dużej metaanalizie epidemiologicznej (ponad 40 badań obserwacyjnych) wykazano, że główne czynniki ryzyka raka piersi — otyłość i brak aktywności fizycznej — związane są również z ryzykiem występowania cukrzycy (abstr. 1509). W grupie chorych po menopauzie wykazano zwiększone ryzyko występowania raka piersi u kobiet otyłych, z cukrzycą oraz ze zwiększonym stężeniem insuliny, natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) a ryzykiem raka piersi zarówno u chorych przed menopauzą, jak i po menopauzie.

Cukrzyca zwiększa umieralność z powodu chorób układu krążenia (2–3-krotnie w porównaniu do reszty populacji) oraz niektórych nowotworów (m.in. raka trzustki i raka piersi). Kilka lat temu ukazały się bardzo niepokojące dla lekarzy i obarczonych wielokierunkową umieralnością chorych doniesienia, że leki uchodzące za podstawowe w leczeniu cukrzycy — insulina i jej analogi (głównie wolnodziałający analog glargina) zwiększają ryzyko występowania nowotworów. Zagadnienie poddano licznym badaniom i metaanalizom. Zaprezentowana w tym roku kolejna metaanaliza (14 badań, niemal milion chorych na cukrzycę) nie wykazała zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory nabłonkowe (ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka raka piersi, jelita grubego i gruczołu krokowego) u chorych na cukrzycę leczonych wolnodziałającym analogiem insuliny (abstr. 1510). Ryzyko raka jelita grubego było niższe, a raka piersi i raka gruczołu krokowego nieznacznie wyższe — zsumowane HR odpowiednio 1,14 (95% CI: 1,00–1,29) i 1,16 (95% CI: 1,03–1,30). Autorzy zwracają jednak uwagę na względnie krótki czas obserwacji (mediana ok. 3 lata) oraz niejednorodność grupy kontrolnej, w której byli chorzy stosujący różne rodzaje insulin oraz inne niż insulina leki przeciwiglikemiczne.

Wątpliwości budzą natomiast inne leki przeciwcukrzycowe — glitazony, nowe doustne preparaty z grupy tiazolidinedionów. Zwiększają one insulinowrażliwość tkanek obwodowych, są zatem wskazane głównie w cukrzycy typu 2 z wyraźną insulinopornością i zwiększonym stężeniem insuliny we krwi. Najlepszymi kandydatami są chorzy z nadwagą i zaburzeniami lipidowymi. Ostatnio pojawiły się doniesienia o rakotwórczym działaniu glitazonów, co skutkowało wycofaniem jednego z nich (Actos) z obrotu w Niemczech i we Francji. W długoletniej obserwacji wykazano zwiększone ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego u chorych na cukrzycę typu 2. Leczonych ponad 5 lat glitazonami w porównaniu do chorych leczonych

pochodnymi sulfonilomocznika (HR = 2,53, p = 0,03; abstr. 1503). Wybór leczenia spośród tiazolidinedionów i pochodnych sulfonilomocznika powinien uwzględniać zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego oraz korzyści i ograniczenia związane ze stosowaniem obu grup leków.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) kojarząca estrogeny i progestageny zwiększa ryzyko raka piersi, co wykazano w 2 badaniach III fazy przeprowadzonych przez Women's Health Initiative (WHI). Jednocześnie kobiety stosujące HTZ częściej wykonują badania przesiewowe, co powoduje, że rozpoznane u nich raki piersi zwykle mają mniejsze zaawansowanie i częściej prezentują ekspresję receptorów steroidowych. W zaprezentowanym w tym roku badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w grupie ponad 40 tysięcy kobiet po menopauzie bez wcześniejszej histerektomii i z prawidłowym obrazem piersi w badaniu mammograficznym wykazano, że stosowanie przez 2 lata HTZ zwiększyło ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka piersi (roczne HR 1,55; p = 0,001). Mimo iż czas całkowitego przeżycia po rozpoznaniu raka piersi był zbliżony u kobiet stosujących i niestosujących HTZ, to jednak zwiększona zapadalność na raka piersi spowodowała wzrost umieralności w grupie z HTZ. HTZ kojarząca estrogeny i progestageny powinna być stosowana ostrożnie, zwłaszcza u kobiet po histerektomii. Prawdopodobnie to zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi może być częściowo zmniejszone poprzez jednoczesne zastosowanie profilaktycznych dawek tamoksyfenu (5 mg/dzień/przez 5 lat), choć hipoteza ta wymaga dalszych badań (abstr. 1500 — badanie III fazy HOT).

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Rafał Dziadziuszko

Spośród prezentowanych na tegorocznym Kongresie ASCO doniesień na temat nowotworów ośrodkowego układu nerwowego największe zainteresowanie wzbudziły dwa badania kliniczne dotyczące zastosowania chemioterapii PCV u chorych na skąpodrzewiaka anaplastycznego, które prawdopodobnie zmienią obecny standard leczenia tego nowotworu. W badaniu EORTC 26951, które zostało przedstawione na sesji plenarnej, chorzy po leczeniu operacyjnym zostali losowo przydzieleni do wyłącznej radioterapii lub leczenia skojarzonego — radioterapii z późniejszym podaniem 6 cykli chemioterapii PCV (abstr. 2). Skojarzone leczenie pozwoliło na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego czasu przeżycia. Korzyść z zastosowania chemioterapii odnieśli przede wszystkim chorzy z delecją 1p/19q w komórkach guza. W badaniu RTOG9402 chorzy na anaplastycznego skąpodrzewiaka po leczeniu operacyjnym otrzymywali wyłączną radioterapię lub 4 cykle PCV, a następnie radioterapię (abstr. 2008). Tu również wykazano korzyść z leczenia skojarzonego (wydłu-

żenie mediany całkowitego czasu przeżycia z 7,3 do 14,7 lat w grupie chorych z delecją 1p/19q (HR = 0,59; p = 0,03), co potwierdza predykcyjną wartość tego uszkodzenia w chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że oba badania były zaplanowane wiele lat temu i w świetle współczesnej wiedzy chemioterapia PCV nie jest optymalnym leczeniem systemowym w nowotworach OUN. Wydaje się więc, że dane te wymagają potwierdzenia i porównania wartości skojarzonej radiochemioterapii z PCV oraz z temozolomidem.

Porównanie wyłącznej radioterapii z wyłączną chemioterapią temozolomidem u chorych na glejaka wielopostaciowego lub gwiaździaka anaplastycznego w wieku powyżej 65 lat nie wykazało różnic w czasie przeżycia bez nawrotu, jak i czasu całkowitego przeżycia. Metylacja promotora genu *MGMT* posiadała silne znaczenie predykcyjne dla efektu leczenia temozolomidem, nie miała natomiast znaczenia predykcyjnego w stosunku do radioterapii (abstr. 2000, badanie NOA-08).

Nowotwory głowy i szyi

Monika Rucińska

Leczenie miejscowo zaawansowanych nowotworów obszaru głowy i szyi (ok. 65% ogółu przypadków) nadal jest mało skuteczne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty miejscowe. Kojarzenie chemioterapii i napromieniania (głównie w sposób jednoczasowy) obecnie jest postępowaniem standardowym, chociaż z uwagi na znaczną toksyczność niemożliwym do zastosowania u wszystkich chorych. Próby poprawy wyników poprzez dołączenie dodatkowej chemioterapii poprzedzającej fazę leczenia skojarzonego jak dotąd nie przyniosły efektu. W tym roku zaprezentowano dwa kolejne badania dotyczące tego zagadnienia — *De-CIDE* i *PARADIGM* (abstr. 5500 i 5501). W obu zastosowana chemioterapia indukcyjna wg schematu TPF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl) spowodowała wprawdzie niewielkie zmniejszenie odsetka odległych przerzutów, ale znacznie zwiększyła toksyczność leczenia i nie poprawiła przeżyć całkowitych ani wolnych od progresji. Kolejnym sposobem poprawy wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory obszaru głowy i szyi są próby dołączenia leków molekularnie ukierunkowanych na blokowanie ścieżki sygnałowej dla naskórkowego czynnika wzrostu. W 2006 roku opublikowano badanie, w którym cetuksymab dodany do wyłącznej radioterapii pozwolił na istotne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, jednak próba dołączenia równoczesnej radiochemioterapii (przedstawione podczas Kongresu ASCO 2011; badanie RTOG 0522) — rozczarowała — cetuksymab nie poprawił wyników, zwiększył natomiast toksyczność. Przedstawione w tym roku badania z podobnym zastosowaniem panitumumabu (abstr. 5502) i erlotynibu (abstr. 5503) wykazały brak

poprawy w zakresie parametrów odpowiedzi i przeżycia oraz wyraźny wzrost toksyczności.

Dodanie inhibitorów EGFR do chemioterapii i kontynuowanie ich do progresji w leczeniu 1. linii nawrotowych i rozszanych postaci nowotworów obszaru głowy i szyi może wydłużyć czas całkowitego przeżycia (abstr. 5505 — badanie II fazy GORTEC 2008-03 z cetuksymabem) i przynieść korzyść, szczególnie chorym bez towarzyszącego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* — HPV, abstr. 5504 — badanie III fazy SPECTRUM).

Rak płuca

Maciej Krzakowski

Corocznie powraca temat optymalizacji leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Kojarzenie chemioterapii z radioterapią w sposób sekwencyjny lub jednoczasowy jest obecnie standardowym postępowaniem, nadal jednak wątpliwość budzi wybór optymalnego schematu chemioterapii oraz rola konsolidującego leczenia po chemioradioterapii. W leczeniu podtrzymującym oceniano uprzednio m.in. taksoidy, gemcytabinę, pemetreksed i leki molekularnie ukierunkowane, ale wyniki dotychczasowych badań nie wskazują na jednoznaczną korzyść z takiego postępowania, zwłaszcza że skraca ono czas wolny od leczenia i nie poprawia jakości życia. Doustna winorelbina w połączeniu z cisplatyną w leczeniu podtrzymującym również nie poprawia parametrów przeżycia (abstr. 7001, badanie III fazy GILT). Zaprezentowano także systematyczny przegląd piśmiennictwa, w którym poddano analizie 45 badań (9 badań III fazy i 36 badań II fazy, ponad 3 tys. chorych) oceniających wpływ konsolidującej chemioterapii (abstr. 7000) w miejscowo zaawansowanym NDRP. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w zakresie czasu całkowitego przeżycia (mediana 18,5 miesiąca dla leczenia podtrzymującego w porównaniu do 18,1 miesiąca dla wyłącznej obserwacji). Nie stwierdzono także znamiennego zwiększenia częstości i nasilenia niepożądanych objawów w następstwie konsolidacji. Nadal jednak nie określono kryteriów doboru chorych do takiego postępowania i nie oceniono wartości podtrzymującego leczenia w porównaniu do leczenia 2. linii podejmowanego w momencie progresji nowotworu.

Leczenie podtrzymujące może natomiast przynieść korzyść w leczeniu 1. linii choroby uogólnionej. Podczas tegorocznego Kongresu ASCO przedstawiono wyniki końcowej analizy badania PARAMOUNT (abstr. 7507). W badaniu tym chorzy na NDRP (histologiczne typy inne niż rak płaskonabłonkowy) po indukcyjnej chemioterapii (4 cykle cisplatyny i pemetreksedu) i uzyskaniu przynajmniej stabilizacji choroby otrzymywali podtrzymujące leczenie pemetreksedem lub wyłączne leczenie objawowe. Wykazano,

że leczenie podtrzymujące pozwala znamienne poprawić parametry przeżycia (wydłużenie mediany PFS z 2,8 mies. do 4,1 mies. HR = 0,62; p < 0,0001, a mediany OS z 11,0 mies. do 13 mies.; HR = 0,78; p = 0,02) przy zadowalającej tolerancji leczenia i braku różnic w jakości życia. Nie wykazano jednak korzyści z leczenia podtrzymującego w grupie chorych z obniżoną sprawnością (stopień 2. wg WHO). Rola chemioterapii w tej grupie chorych budzi zresztą nieustające kontrowersje. Dane na ten temat pochodzą z analiz retrospektywnych, brak jest bowiem badań prospektywnych skierowanych do tej grupy chorych, a w innych badaniach ich udział jest znikomy. Wyniki kilku badań z ostatnich lat sugerowały celowość stosowania w tej grupie chorych monoterapii. Natomiast tegoroczne badanie III fazy z losowym dobo-rem chorych wykazało wyższość schematu dwulekowego (pemetreksed i karboplatyna w dawce AUC5) w porównaniu z monoterapią pemetreksedem w zakresie odsetka objektywnych odpowiedzi oraz czasu przeżycia wolnego od choroby i przeżycie całkowitego (mediana OS wyniosła odpowiednio 9,1 i 5,6 mies.; HR = 0,57; p = 0,001; abstr. 7506). Schemat dwulekowy był natomiast gorzej tolerowany i nie przeprowadzono, niestety, analizy jakości życia.

Ugruntowuje się pozycja leków molekularnie ukierunkowanych w leczeniu chorych na NDRP z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*. Skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu 1. linii oceniono jak dotąd w 6 prospektywnych badaniach z losowym dobo-rem chorych (IPASS, NEJ 002, WJTOG 3405 i FIRST-SIGNAL z gefinitybem oraz CALGB 30406 i OPTIMAL z erlotynibem). Zagadnienie jest intensywnie badane, stąd corocznie pojawiają się doniesienia o nowych lekach w tym wskazaniu. Afatynib, nowy inhibitor kinazy tyrozynowej, w porównaniu z chemioterapią — cisplatiną i pemetreksed — w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca z obecnością mutacji w genie *EGFR* pozwolił na znamienne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (odpowiednio 11,1 i 6,9 mies.; HR = 0,58; p = 0,0004; abstr. 7500, badanie LUX-lung 3). W przypadku obecności najczęściej spotykanych mutacji w genie *EGFR* (eksony 19. i 21.) różnica w zakresie mediany PFS była jeszcze większa — odpowiednio 13,6 i 6,9 mies., HR = 0,47; p < 0,0001). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z afatynibem były typowe dla leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych biegunki i zmiany skórne, a z chemioterapią — objawy mielotoksyczności, zespół zmęczenia oraz nudności i wymioty. Chorzy leczeni afatynibem mieli lepszą jakość życia (ocena przy pomocy formularza EORTC QLQ C-30). Badanie LUX-lung potwierdziło wartość nowego molekularnie ukierunkowanego leku w 1. linii leczenia NDRP z obecnością mutacji w genie *EGFR* i obecnie wskazane jest wykonanie badań porównujących bezpośrednio afatynib z innymi lekami z tej grupy — gefitynibem i erlotynibem.

Radioterapia

Monika Rucińska

Standarowym leczeniem drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej jest skojarzenie chemioterapii i radioterapii. Kojarzenie jednoczasowe jest uważane za skuteczniejsze, ale z uwagi na toksyczność jest stosowane jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności (stopień 0–2 wg WHO). Najbardziej optymalne wydaje się być napromienianie od 1. cyklu chemioterapii, jednak ma ono sporo ograniczeń — wymaga napromieniania dużego obszaru klatki piersiowej oraz może opóźnić czas rozpoczęcia leczenia systemowego z uwagi na długotrwałe procedury planowania. W prospektywnym badaniu III fazy z losowym dobo-rem chorych radioterapia (52,2 Gy/25 fr.) kojarzona z chemioterapią (4 cykle cisplatiny i etopozoydu) była równie skuteczna (w ocenie odsetka odpowiedzi, mediany czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia), niezależnie od tego, czy stosowano ją równocześnie z 1. czy 3. cyklem (abstr. 7004). Włączenie radioterapii przy 3. cyklu powodowało mniejszy odsetek gorączki neutropenicznej i zapaleń przełyku. Próby poprawy wyników leczenia postaci ograniczonej DRP poprzez napromienianie 2 × dziennie może wpływać na poprawę kontroli miejscowej i przeżyć, ale jest obarczone znacznie większym odsetkiem dysfagii (abstr. 7027).

Jednoczasowa chemioradioterapia, uważana za najskuteczniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP, z uwagi na znaczną toksyczność jest zwykle trudna do przeprowadzenia u starszych chorych. Celem optymalizacji leczenia w grupie chorych po 70. r.ż. podjęto próbę skojarzenia radioterapii (60 Gy/30 fr.) z małymi (30 mg/m²), promieniouczulającymi, codziennymi dawkami karboplatyny w badaniu z losowym dobo-rem chorych (abstr. 7017). Skojarzone leczenie pozwoliło na uzyskanie wyższego odsetka 3-letnich przeżyć całkowitych w porównaniu do ramienia bez chemioterapii (odpowiednio 34,6% i 14,3%, HR = 0,64, p = 0,0033), dłuższej mediany czasu wolnego od progresji (8,9 i 6,9 mies.) oraz czasu całkowitego przeżycia (22,4 i 16,5 mies.), ale kosztem częstszych powikłań (neutropenii, infekcji i dysfagii) w stopniu 3 i 4.

Chorzy na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego z wysokim wyjściowym poziomem PSA mogą mieć przerzuty odległe w chwili rozpoznania, nie jest zatem pewne, czy odnoszą oni korzyść z radioterapii. Analiza wyników badania III fazy, porównującego hormonoterapię (orchidektomię lub stosowanie agonisty LH-RH) i radioterapię (65–69 Gy na gruczoł krokowy i pęcherzyki nasienne i ewentualnie dodatkowo 45 Gy na węzły chłonne miednicy) z wyłączną hormonoterapią u chorych na raka stercza w stopniu T3–4N0/NX lub T2N0/NX i PSA > 40 lub PSA > 20 oraz stopniem Gleasona > 8 wykazała, że włączenie radioterapii zmniejsza zarówno ryzyko zgonu (HR = 0,70; p = 0,001), jak

i zgonu związanego z chorobą (HR = 0,46; p < 0,0001; abstr. 4509, końcowe wyniki badania NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110). Potwierdza to wartość skojarzonego leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu.

Nowotwory przewodu pokarmowego

Marzena Welnicka-Jaśkiewicz

Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego to guzy heterogenne o dużej różnorodności molekularnej. Od kilku lat toczą się badania nad określeniem czynników predykcyjnych i celów dla terapii molekularnie ukierunkowanych. Przykładem korzyści z takiego leczenia jest zastosowanie trastuzumabu w raku z nadekspresją receptora HER2, jednak nadekspresja ta dotyczy niewielkiego odsetka chorych. Obiecujące wydaje się blokowanie szlaku receptorów MET i EGFR. MET to błonowy receptor dla czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* — HGF). Nadekspresję receptora MET, ewentualnie mutację lub amplifikację genu *MET*, zaobserwowano w różnych guzach litych: w raku trzustki, jelita grubego, żołądka, płuca i szyjki macicy. Nieprawidłowości te wiążą się z bardziej agresywnym przebiegiem nowotworu.

W badaniu REAL3 podjęto próbę oceny wartości panitumumabu dodanego (w nietypowej dawce 9 mg/kg masy ciała) do chemioterapii EOC (epirubicyna, oksaliplatylna i kapecytabina) w leczeniu 1. linii chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka (abstr. 4000). Niestety badanie przeprowadzono w populacji niewyselekcjonowanej pod względem statusu genu *KRAS*. Uzyskany wynik był negatywny — podczas analizy pośredniej stwierdzono znamienne krótszą medianę czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych leczonych panitumumabem. W tej grupie chorych obserwowano również znamienne częściej biegunki oraz wysypki i zapalenia błon śluzowych w stopniu 3. i 4. Wyniki te spowodowały przedwczesne zakończenie naboru do badania. Dodatkowa analiza wykazała natomiast znamienne lepsze wyniki (w zakresie odsetka odpowiedzi oraz mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego) w grupie chorych, u których wystąpił rumień skórny.

Rilotumumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw czynnikowi wzrostu hepatocytów (ligand receptora MET), dodany do chemioterapii ECX (epirubicyna, cisplatylna i kapecytabina) pozwala na znamienne (i niemal 2-krotne) wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego z wysoką ekspresją MET (abstr. 4005, badanie II fazy z losowym doбором chorych). Nadekspresja MET okazała się równocześnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Hamowanie sygnału szlaku MET jest również obiecującym celem leczenia w raku wątrobowokomórkowym. Tu również ekspresja MET jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym oraz może być czynnikiem predykcyjnym dla odpowiedzi na leczenie tywantynibem, nowym doustnym inhibitorem szlaku MET (abstr. 4006). Tymczasem standardowym leczeniem chorych na raka wątrobowokomórkowego pozostaje sorafenib. Główny objaw niepożądany tego leczenia, zespół ręka–stopa (ZR-S), może być zredukowany przez zastosowanie kremu z mocznikiem (abstr. 4008). Preparat ten zmniejszał częstość i opóźniał wystąpienie ZR-S, zmniejszał jego nasilenie oraz poprawiał jakość życia. Lepsza kontrola ZR-S ułatwiała utrzymanie należytnej dawki sorafenibu.

W leczeniu uogólnionego raka jelita grubego pojawił się nowy lek — regorafenib — doustny inhibitor wielokina-zowy. W badaniu III fazy z losowym doбором chorych lek zastosowano w grupie chorych na uogólnionego raka jelita grubego, u których wyczerpano standardowe możliwości leczenia systemowego (abstr. 3502). Uzyskano znamienne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (odpowiednio 6,4 i 5,0 mies., p < 0,0052) oraz mediany czasu wolnego od progresji, choć tu różnica numeryczna wyniosła tylko kilka dni (odpowiednio 1,9 i 1,7 mies., p < 0,000001). Potwierdzenie wartości regorafenibu w tym wskazaniu wymaga dalszych badań.

Usunięcie guza pierwotnego u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi nieoperacyjnymi przerzutami od lat jest przedmiotem kontrowersji. Przeanalizowano retrospektywnie losy 1155 chorych otrzymujących chemioterapię 1. linii w ramach 4 badań klinicznych. Odsetek 59% chorych poddano resekcji ogniska pierwotnego i w tej grupie uzyskano znamienne dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,73; p < 0,0001) i przeżycia całkowitego (HR = 0,73; p < 0,001), a przebyty zabieg był w analizie wieloczynnikowej niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym. Korzyść odnieśli szczególnie chorzy z lokalizacją guza pierwotnego w odbytnicy i z niskim stężeniem CEA.

Rak piersi

Jacek Jassem

Podtrzymująca chemioterapia w zaawansowanym raku piersi pozostaje od lat przedmiotem kontrowersji. Metaanaliza 11 badań dotyczących tego zagadnienia, opublikowana w 2011 r., wykazała wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji pod wpływem kontynuacji leczenia, jednak korzyść w zakresie czasu całkowitego przeżycia jest minimalna. Przedstawione w tym roku koreańskie badanie z losowym doбором chorych wykazało, że kontynuowanie chemioterapii powyżej 6 cykli chemioterapii zawierającej paklitaksel

i gemcytabinę może być związane z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (z 8,3 do 12,0 mies., $p = 0,030$) i przeżycia całkowitego (z 28,0 do 36,8 mies., $p = 0,047$), jednak za cenę większej toksyczności (abstr. 1003). Analiza podgrup sugeruje, że wydłużoną chemioterapię można rozważyć u młodszych chorych, chorych na raka bez ekspresji receptorów steroidowych oraz z rozsiewem do narządów mięszkowych.

Paklitaksel stosowany w monoterapii w cotygodniowych dawkach jest uznanym postępowaniem w leczeniu chorych na raka piersi w różnych stadiach zaawansowania. W ostatnich latach pojawiły się nowe leki antytubulinowe — nab-paklitaksel oraz iksabepilon. W badaniu III fazy porównano skuteczność i toksyczność tych 3 preparatów w 1. linii leczenia (abstr. 1002). Wykazano, że paklitaksel pozwala na uzyskanie najdłuższej mediany czasu wolnego od progresji (10,4 mies. w porównaniu do 9,6 mies. dla nab-paklitakselu oraz 7,6 mies. dla iksabepilonu). Nab-paklitaksel jest bardziej mielotoksyczny, a oba nowe leki bardziej neurotoksyczne w porównaniu z paklitaksem. 20 lat po pierwszej rejestracji paklitakselu badanie to ugruntowuje jego pozycję jako jednego z najskuteczniejszych leków w raku piersi. Pojawił się również kolejny nowy lek antytubulinowy — doustny taksoid — tesetaksel, który w odróżnieniu od paklitakselu i docetakselu nie jest substratem dla glikoproteiny P, głównego białka związanego z mechanizmem oporności na taksoidy. Zastosowany w 1. linii leczenia wykazał wysoką aktywność (50% odpowiedzi na leczenie, abstr. 1016). Głównym objawem niepożądanym była neutropenia.

Bifosfoniany, leki o uznanej pozycji w zapobieganiu i kontroli powikłań kostnych u chorych na uogólnionego raka piersi, są również od kilku lat intensywnie badane w leczeniu uzupełniającym. Spośród 7 opublikowanych badań III fazy jedynie w dwóch (ABCSG XII i ZO-FAST) wykazano korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu. Wyniki największego z tych badań — AZURE-BIG 01/04, opublikowane w r. 2011, są negatywne; kwas zoledronowy podawany w małych dawkach przez 5 lat jako uzupełnienie standardowego leczenia pooperacyjnego nie miał żadnego wpływu na ryzyko nawrotu ($HR = 0,98$, 95% CI: 0,85–1,13, $p = 0,79$). W zaprezentowanej w tym roku analizie podgrup wykazano niewielką korzyść w grupie chorych > 5 lat po menopauzie, która wynikała ze zmniejszenia ryzyka pozakostnych przerzutów ($HR = 0,75$, 95% CI 0,59–0,96, $p = 0,02$, abstr. 502).

Ważnym wydarzeniem tegorocznego Kongresu ASCO były przedstawione w sesji plenarnej wyniki badania EMILIA, w którym chore na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z progresją, po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem, były losowo przydzielane do leczenia TDM1 lub lapatynibem i kapecytabiną (abstr. 1). TDM1 to koniugat trastuzumabu z DM1 (maitensyną) — lekiem cytotoksycznym hamującym powstawanie mikrotubul. Lek ten łączy się

z receptorem HER2 z powinowactwem podobnym do trastuzumabu, następnie ulega internalizacji i uwalnia wewnątrzkomórkowo cytostatyki. Leczenie T-DM1 związane było z wydłużeniem mediany PFS (odpowiednio 9,6 i 6,4 mies.; $HR = 0,650$; $p < 0,0001$) oraz z wyższym odsetkiem odpowiedzi (44% vs 31%; $p = 0,0002$), przy dobrej tolerancji leczenia. We wstępnej analizie wykazano także wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia. Nowy lek był również dobrze tolerowany. Wyniki tego badania sugerują, że T-DM1 jest kolejnym lekiem w grupie chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi.

Bezpośrednie porównanie trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z paklitaksem lub docetaksem w leczeniu 1. linii rozsianego HER2-dodatniego raka piersi wykazało wyższość trastuzumabu (abstr. 671). Mediana czasu wolnego od progresji była krótsza u chorych otrzymujących lapatynib (8,8 mies. w porównaniu do 11,4 mies. u chorych leczonych trastuzumabem, $HR = 1,33$; $p = 0,01$). Nie wykazano różnicy w zakresie czasu całkowitego przeżycia ($HR = 1,1$; $p = 0,62$). W grupie otrzymującej lapatynib częściej występowała biegunka i wysypka w stopniu 3. i 4. ($p < 0,001$).

Kojarzenie trastuzumabu i lapatynibu jako „podwójnej blokady anti-HER2” w połączeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym HER2-dodatniego raka piersi wydawało się we wcześniejszych badaniach (m.in. NEO-ALTTO) bardziej skuteczne niż stosowanie jednego z nich, przy czym skojarzone leczenie było obarczone większą toksycznością. W badaniu NSABP B-41 oceniono efekt zastąpienia trastuzumabu lapatynibem lub skojarzenia obu leków w połączeniu z chemioterapią (cotygodniowe dawki paklitakselu po wcześniejszych 4 cyklach chemioterapii AC). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami [odsetek pCR dla $AC \rightarrow P+T$ wynosił 52,5%; dla $AC \rightarrow P+L$ — 53,2%, a dla $AC \rightarrow P+TL$ — 62% (abstr. 506)].

Skuteczność trastuzumabu w leczeniu uogólnionego raka piersi u chorych, które wcześniej otrzymały ten lek w leczeniu uzupełniającym, jest przedmiotem dyskusji. W retrospektywnym badaniu oceniono wpływ wcześniejszego uzupełniającego leczenia trastuzumabem na wyniki leczenia tym lekiem w chorobie rozsianej (abstr. 527). Wykazano niższy udział odpowiedzi oraz krótszą medianę czasu całkowitego przeżycia w grupie 76 chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu trastuzumabem w porównaniu z chorymi, które otrzymały trastuzumab po raz pierwszy (odpowiednio 13% i 48%; $OR = 0,27$, $p = 0,0004$; mediana 24 i 39 mies.; $HR = 1,5$, $p = 0,029$).

Wysokie ryzyko przerzutów do mózgu u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi dotyczy wszystkich chorych i utrzymuje się przez całe życie. Podczas kongresu ASCO 2008 nasza koleżanka Renata Duchnowska przedstawiła doniesienie na temat opracowania przy użyciu mikromacierzy RNA 13-genowej sygnatury związanej z ryzykiem wczesnych przerzutów do mózgu. W tym roku zapre-

zentowała w niezwykle prestiżowej sesji doniesień ustnych walidację tej sygnatury prostszą i tańszą metodą qRT-PCR (abstr. 505). Mediana czasu przeżycia do wystąpienia przerzutów do mózgu w grupie chorych z niekorzystną i korzystną sygnaturą wyniosła odpowiednio 54 i 86 mies. ($p = 0,032$), a nieobecność ekspresji ER zwiększała dodatkowo tę różnicę. Badanie to daje podstawę do badań prospektywnych oceniających przydatność tego testu w praktyce klinicznej.

Nowotwory układu chłonnego

Renata Zaucha

Kilkadziesiąt lat temu, przed erą chemioterapii, chłoniak Hodgkina był chorobą o bardzo niekorzystnym rokowaniu; 5-letnie przeżycie w stadiach zaawansowanych było udziałem mniej niż 5% chorych. Wprowadzenie chemioterapii, najpierw MOPP, następnie ABVD i hybrydowych schematów diametralnie zmieniło losy chorych. Odsetki 5-letnich przeżyć wzrosły do 70%, a następnie, już w XXI w., dzięki wprowadzeniu czynników wzrostu pozwalających utrzymać reżim leczenia oraz intensywność dawki — do 90%. Od kilku lat toczą się badania nad ustaleniem roli bardziej agresywnych schematów chemioterapii, np. schematu BEACOPP i jego modyfikacji w leczeniu zaawansowanych postaci chłoniaka Hodgkina z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Dotychczasowe wyniki wskazują na korzyść w zakresie przeżyć wolnych od progresji, ale nie potwierdzają jednoznacznie ich wpływu na całkowite przeżycie. Zaprezentowane w tym roku badanie EORTC wykazało podobną skuteczność schematu ABVD i eBEACOPP (abstr. 8002). Po medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 3,8 roku nie obserwowano różnic w zakresie całkowitego przeżycia. W grupie leczonej ABVD obserwowano więcej niepowodzeń (progresji/nawrotów), natomiast w grupie leczonej eBEACOPP — więcej powikłań. Wyniki te nie zmieniają standardu postępowania, zwłaszcza że schemat eBEACOPP jest bardziej kosztowny, nie są znane jego odległe powikłania i nie są dla niego znane żadne molekularne czynniki predykcyjne. Wyniki te pozwalają jednak na rozważanie indywidualizacji leczenia u chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Trwają badania nad optymalizacją leczenia 1. linii w chłoniakach grudkowych. Te najczęściej występujące chłoniaki mają zróżnicowany obraz kliniczny i różne rokowanie: w zaawansowanych stadiach są nieuleczalne, jednak chemioterapia i leczenie przeciwciałami monoklonalnymi pozwalają na uzyskanie wieloletnich przeżyć (mediana czasu całkowitego przeżycia 10–15 lat). Standardowym leczeniem jest od kilku lat skojarzona chemioimmunoterapia R-CHOP, co potwierdzono w kolejnym badaniu III fazy (abstr. 8006). W grupie 534 chorych z nowo rozpoznany zaawansowanym chłoniakiem grudkowym schemat R-CHOP wyka-

zał podobną skuteczność (mierzoną odsetkiem 3-letnich przeżyć do niepowodzenia i 3-letnich przeżyć całkowitych) jak schemat R-FM, a oba schematy były skuteczniejsze niż leczenie R-CVP. Leczenie schematem R-FM powodowało najwięcej wczesnych i późnych powikłań.

Bendamustyna w połączeniu z rituksymabem może się stać nowym standardem leczenia chłoniaków o niskim stopniu złośliwości. Schemat ten, zastosowany u chorych na świeżo rozpoznane chłoniaki o niskim stopniu złośliwości i chłoniaka z komórek płaszczka, okazał się znacznie bardziej skuteczny niż schemat R-CHOP (mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 69,5 mies. i 31,2 mies; HR = 0,58, 95% CI: 0,44–0,74, $p = 0,0000148$, abstr. 3). W badanej grupie obserwowano również mniej powikłań mieloi i neurotoksycznych. Nie jest jednak znany wpływ tego leczenia na całkowite przeżycie oraz późną toksyczność, która jest o tyle istotna, że bendamustyna jest lekiem alkilującym.

Nowotwory narządu rodowego

Aleksandra Łacko

Rak jajnika jest w 75% rozpoznawany w zaawansowanych stadiach, co powoduje, że skuteczność leczenia, pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi, jest niewielka i u większości chorych dochodzi do nawrotu. Mediana czasu do progresji wynosi ok. 15–18 miesięcy, a średni czas przeżycia nie przekracza 3 lat. Standardem leczenia 1. linii pozostaje skojarzenie paklitakselu z solami platyny. Stale trwają próby poprawy wyników tego leczenia, ale jak dotąd pozostają one bez wpływu na całkowite przeżycie chorych. Próby dołączenia trzeciego leku nie przyniosły korzyści. Chemioterapia dootrzewnowa, mimo potwierdzonej skuteczności, pozostaje leczeniem niszowym, prawdopodobnie głównie z powodu znacznej toksyczności. Kolejnego sposobu na poprawę wyników chemioterapii upatruje się w leczeniu z zagęszczeniem dawek. Japońskie badanie III fazy z losowym doбором chorych wykazało, że leczenie karboplatiną i paklitakselem podawanym w cotygodniowych dawkach poprawia całkowite przeżycia (w długoletniej obserwacji uzyskano wzrost odsetka 5-letnich przeżyć o 7,6%, abstr. 5003, aktualizacja wyników badania JGOG 3016, opublikowanego w 2009 w *Lancet*). Szczególną korzyść z leczenia o większej intensywności dawki odnoszą chore po suboptymalnym zabiegu operacyjnym. Leczenie to obciążone jest jednak znaczną toksycznością, jedynie 60% chorych kończy je zgodnie z protokołem badania.

Rośnie liczba badań dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie. Szczególnie cenne są próby leczenia w grupie chorych z nawrotem opornym na pochodne platyny. Są to chore o bardzo złym rokowaniu. W badaniu III fazy AURELIA bewacyzumab podawany w takiej populacji łącznie z chemioterapią (topotekaniem lub paklitakselem lub liposomalną do-

ksorubicyną) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności spowodował znamienne wydłużenie o 3 miesiące (z 3,4 do 6,7 mies., HR = 0,4895% CI: 0,38–0,60, p = 0,001) mediany czasu do progresji w porównaniu do wyłącznej chemioterapii (abstr. 5002). W grupie leczonej w sposób skojarzony uzyskano także znamienne wyższy odsetek odpowiedzi (30,9% w porównaniu do 12,6%, p < 0,001), co nie jest bez znaczenia w populacji, która jest zwykle leczona z powodu objawowego nawrotu. Wyniki tego badania są porównywalne do uzyskanych w podobnie zaplanowanym badaniu (OCEAN) w grupie chorych wrażliwych na pochodne platyny. Potwierdza to wartość bewacyzumabu w leczeniu nawrotu niezależnie od rodzaju stosowanej chemioterapii i od wrażliwości nowotworu na sole platyny. Nadal jednak nie zdefiniowano żadnych czynników predykcyjnych dla bewacyzumabu.

Olaparib, doustny inhibitor polimerazy-1 poli (ADP-rybozy) — PARP1 (*poly ADP-ribose*) *polymerase-1*, jeden z regulatorów naprawy uszkodzeń DNA, aktywny w nowotworach z zaburzeniem procesów naprawczych, np. w nowotworach z mutacją *BRCA1* i *BRCA2*, a także w nowotworach z utratą lub zaburzeniem funkcji innych genów związanych ze szlakami przekazu sygnału *BRCA-1* (np. metylacja *FANCF* czy amplifikacja *EMSY*, *c-myc*, mutacja *p53*) zwanych nowotworami *BRCA*-podobnymi (*BRCA-ness*). Olaparib we wcześniejszych badaniach okazał się lekiem aktywnym i dobrze tolerowanym, pozwalającym na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, niestety, nie wpływa na całkowite przeżycie i nie jest zbadanym pod względem czynników predykcyjnych. W badaniu II fazy w grupie chorych z nawrotem wrażliwych na sole platyny, niewyselekcjonowanych pod względem statusu genu *BRCA* wykazano, że dodanie olaparibu do chemioterapii, a następnie jego podtrzymujące podawanie, wydłuża medianę czasu wolnego od progresji (abstr. 5001).

Nowotwory jajnika o granicznej złośliwości (*borderline tumor*, BOT) stanowią ok. 16% wszystkich nowotworów jajnika. Niska częstość nawrotów po pierwotnym leczeniu operacyjnym uniemożliwia przeprowadzenie prospektywnych badań z losowym doбором chorych, a standardy leczenia są oparte na danych retrospektywnych. W kohortowym badaniu niemieckim w grupie 950 chorych wykazano, że suboptymalna chirurgia oraz zabiegi oszczędzające mają negatywny wpływ na czas przeżycia wolnego od nawrotu (abstr. 5005, badanie ROBOT).

Problem optymalnej cytoredukcji jest stale nierozwiązany i dotyczy to całego świata. Pojawiają się zatem co pewien czas doniesienia o zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii, co miałyby, poprzez poprawę warunków operacyjności, wpłynąć na wydłużenie przeżycia. W prospektywnej wielośrodkowej analizie porównano wyniki leczenia 256 chorych na zaawansowanego raka jajnika poddanych zabiegowi pierwotnej cytoredukcji (*primary debulking surgery*, PDS) z chorymi, wobec których zastosowano zabiegi odroczone i poprzedzone chemioterapią (*interwal*

cytoreduction, ICS, abstr. 5071). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono przewagę PDS w zakresie czasu przeżycia oraz częstości odpowiedzi na chemioterapię z udziałem pochodnych platyny.

U chorych na raka trzonu macicy najczęstszą przyczyną zgonu są choroby układu krążenia, a 5 lat od rozpoznania ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych przewyższa ryzyko zgonu z powodu nowotworu. Otyłość i cukrzyca są natomiast w tej grupie czynnikami zwiększającymi częstość nawrotów nowotworu. W retrospektywnej analizie wykazano w grupie 55 chorych na niskozróżnicowanego raka trzonu macicy ze współistniejącą cukrzycą, że leczenie metforminą znamienne zmniejsza ryzyko nawrotu (abstr. 5009).

Leczenie wspomagające

Renata Zaucha

Obwodowa polineuropatia to nieprawidłowość dotycząca budowy i czynności nerwów obwodowych. Jest ona częstym powikłaniem leczenia taksoidami, alkaloidami barwinka czy pochodnymi platyny (np. 80–90% u chorych leczonych oksaliplatyną), znacznie pogarsza jakość życia i jest narastającym problemem towarzyszącym onkologicznemu leczeniu systemowemu. Rośnie również liczba doniesień dotyczących leczenia tego groźnego powikłania. Najczęstszą jest neuropatia czuciowa, rzadziej ruchowa czy wegetatywna, ale może mieć ona też charakter skojarzony. Częstym objawem polineuropatii jest ból, w którym leczenie przeciwbólowe jest zwykle mało skuteczne. Duloksetyna to inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny. W badaniu III fazy (CALGB 170601) kontrolowanym placebo w grupie 231 chorych z bólem towarzyszącym neuropatii po leczeniu oksaliplatyną lub paklitaksem stwierdzono znamienne zmniejszenie dolegliwości bólowych u chorych otrzymujących duloksetynę w dawce 60 mg/d. (abstr. 9013). Leczenie duloksetyną było dobrze tolerowane i znamienne poprawiało jakość życia. Duloksetyna jest również uznanym lekiem w leczeniu depresji, zespołu uogólnionego lęku oraz bólu w neuropatii cukrzycowej i fibromialgii. Na tegorocznym kongresie ASCO zaprezentowano także badania III fazy dotyczące innych preparatów w leczeniu polineuropatii po chemioterapii, m.in. maści BAK (baklofen + amitryptylina + ketamina), acetyl-L-carnityny, substancji o silnym działaniu antyoksydacyjnym (abstr. 9017 i 9018) czy niskoenergetycznego lasera (abstr. 9019), ale skuteczność tych metod wymaga potwierdzenia.

Inhibitory aromatazy, coraz powszechniej stosowane w leczeniu raka piersi, wywołują dolegliwości stawowo-mięśniowe — bóle, sztywność poranną. Jest to związane z obniżeniem stężenia fizjologicznych estrogenów, które mają tkankowo swoiste działanie przeciwzapalne, a ich niedobór sprzyja procesom zapalnym i zespołom bólo-

wym w układzie ruchu. Podobne objawy obserwuje się przy niedoborach witaminy D₃. Chore leczone inhibitorami aromatazy są również zagrożone osteoporozą, zatem wskazane jest uzupełnianie u nich niedoborów wapnia i witaminy D₃. W kontrolowanym placebo w badaniu III fazy (VITAL) wykazano, że witamina D₃ zastosowana u chorych na raka piersi otrzymujących uzupełniające leczenie inhibitorami aromatazy pozwala zmniejszyć nasilenie bólów mięśniowo-stawowych, poprawia jakość życia oraz zwiększa możliwość zrealizowania zaplanowanej hormonoterapii (51% w porównaniu do 37% w grupie otrzymującej placebo, $p = 0,069$).

Objawy zmęczenia towarzyszą ok. 90% chorych na chorobę nowotworową i występują już przed leczeniem, a nasilają się w jego trakcie i mogą trwać nawet kilka lat po zakończeniu. Badania z zastosowaniem różnych preparatów (psychostymulantów, leków przeciwdepresyjnych, suplementów diety) były zwykle negatywne. Żeńseń amerykański, wykorzystywany w tradycyjnej medycynie chińskiej, w kontrolowanym placebo badaniu III fazy wykazał znamienne korzyść w zapobieganiu ogólnemu i fizycznemu zmęczeniu towarzyszącemu chorobom nowotworowym i nie wykazywał objawów ubocznych ($p = 0,003$, abstr. 9001), natomiast deksametazon stosowany w dawce 4 mg 2 × dziennie przez 15 dni w porównaniu do placebo zmniejsza wprawdzie fizyczne zmęczenie, ale pozostaje bez wpływu na zmęczenie psychiczne. Powoduje też typowe dla przewlekłej sterydoterapii objawy niepożądane.

Czerniaki

Piotr Rutkowski

Od dwóch lat pojawiają się bardzo istotne doniesienia dotyczące czerniaków, co dzieje się głównie za sprawą znacznego postępu w badaniach molekularnych. Najczęściej występującym znanym obecnie zaburzeniem jest mutacja w genie *BRAF* (ok. 40–60%). Wemurafenib, który jest inhibitorem nieprawidłowej (będącej produktem zmutowanego genu) kinazy *BRAF*, zastosowany w 1. linii leczenia rozsianego czerniaka z mutacją *BRAF* znamienne wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem dakarbazyną (badanie BRIM-3). Po dłuższej obserwacji potwierdzono w bieżącym roku korzyść w zakresie obu parametrów przeżycia (PFS — 6,9 w porównaniu do 1,6 mies., $HR = 0,38$; $p < 0,001$; OS — 12,5 w porównaniu do 9,5 mies., $HR = 0,70$; $p < 0,001$, abstr. 8502). W analizie podgrup wykazano korzyść u wszystkich chorych, także z wysokim stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i w stopniu zaawansowania M1c, a więc u chorych ze szczególnie złym rokowaniem. Leczenie to powoduje jednak często nieswoiste skórne reakcje nadwrażliwości (np. na promieniowanie słoneczne) oraz, co jest szczególnie niepokojące, wtórne niemelanocytarne nowotwory skóry.

Kolejnym lekiem z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów nieprawidłowej kinazy *BRAF* jest dabrafenib. W wieloośrodkowym badaniu III fazy z losowym doborem chorych (BREAK-3) porównano go z dakarbazyną w pierwszorazowym leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *BRAF* V600E (abstr. 8500). W ramieniu z dakarbazyną możliwe było zastosowanie dabrafenibu po progresji. Podobnie jak w badaniu z wemurafenibem wykazano znaczną korzyść z leczenia ukierunkowanego — znacznie wyższy odsetek odpowiedzi (53% w porównaniu do 19% w ramieniu z dakarbazyną) oraz spektakularne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (6,7 mies. w porównaniu do 2,9 mies., $HR = 0,35$, 95% CI: 0,2–0,61, $p < 0,0001$). Dabrafenib ma jednak odmienny od wemurafenibu profil toksyczności — wywołuje znacznie rzadziej raki płaskonabłonkowe i nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne, natomiast częściej — stany gorączkowe i bóle głowy. Oba leki mogą być natomiast aktywne w grupie chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Entuzjazm, jaki towarzyszy inhibitorom kinazy *BRAF* nie zmienia jednak faktu, że zaawansowane czerniaki nadal rokują bardzo źle. To, co stanowi główny problem, to powstawanie oporności na inhibitory *BRAF*, głównie poprzez uruchamianie alternatywnych szlaków przekazu sygnału i reaktywację szlaku kinazy *MAP*. Kolejną koncepcją jest zatem zastosowanie inhibitorów *MEK*, kinazy położonej niżej na szlaku *MAPK*. Trametynib to pierwszy inhibitor *MEK*, który w porównaniu do chemioterapii dakarbazyną lub paklitakselem poprawił istotnie przeżycie (mediana czasu wolnego od progresji 4,8 w porównaniu do 1,4 mies. dla chemioterapii, $HR = 0,44$; $p < 0,0001$, obniżenie ryzyka zgonu o 47%, $p = 0,0181$; abstr. 8509). Kojarzenie inhibitorów *MEK* i *BRAF* w celu skuteczniejszego blokowania szlaku *MAPK* może w przyszłości stanowić kolejną możliwość w leczeniu czerniaków.

Mięsaki

Piotr Rutkowski

W leczeniu zaawansowanego GIST przedstawiono nowy lek — regorafenib, doustny inhibitor wielokinazowy. Zastosowany w 3. linii, z powodu progresji po poprzednim leczeniu imatynibem i sunitinibem, w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego powodował wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji z 0,9 do 4,8 mies. ($HR = 0,27$; 95%CI: 0,18–0,39; abstr. 10008, badanie GIRD). Nie wykazano jego wpływu na całkowite przeżycie, co prawdopodobnie wynikało ze stosowania regorafenibu w przypadku progresji w trakcie leczenia objawowego. Najczęstszymi niepożądanymi objawami leczenia były nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa i biegunki.

Nowotwory układu moczowego

Piotr Potemski

Jednym z najważniejszych doniesień tegorocznego Kongresu ASCO było zaprezentowane w sesji plenarnej badanie dotyczące hormonoterapii raka gruczołu krokowego. Jest to standardowa metoda leczenia zaawansowanych postaci tego nowotworu. Długotrwała hormonoterapia wywołuje jednak oporność i szereg objawów ubocznych, stąd pojawia się koncepcja leczenia przerywanego. Wieloośrodkowe badanie III fazy S9346 miało odpowiedzieć na pytanie, czy czas całkowitego przeżycia u chorych poddanych przerywanej hormonoterapii nie jest krótszy niż chorych leczonych w sposób ciągły (abstr. 4, badanie równoważności). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 5,1 i 5,8 roku (HR = 1,09, 95% CI: 0,95–1,24) i pomimo że różnica na niekorzyść hormonoterapii przerywanej nie była znamienna, przekroczyła ona założone kryteria równoważności obydwu metod. Hormonoterapia przerywana nadal jest uzasadniona w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego (cM0), jednak nie powinna ona być standardem w leczeniu choroby rozlanej.

Nową obiecującą metodą leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości wydaje się być izotop ^{223}Ra . Promieniowanie alfa emitowane przez ten izotop pozwala na wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia niezależnie od wcześniejszego leczenia docetakselem (14,0 w porównaniu do 11,3 mies. w grupie otrzymującej placebo HR = 0,70; $p < 0,001$; abstr. 4512, badanie ALSYMPCA). Leczenie ^{223}Ra wydłużyło także medianę czasu do pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (odpowiednio 12,2 i 6,7 mies., HR = 0,64; $p < 0,0001$). Było ono także związane z umiarkowaną mielotoksycznością, co zapewne wiąże się z niewielkim zasięgiem emitowanego przez atomy ^{223}Ra promieniowania.

Octan abirateronu, lek z grupy inhibitorów CYP17 blokujący syntezę androgenów, jest obecnie zarejestrowany do leczenia chorych z progresją po leczeniu docetakselem. Jest on również lekiem skutecznym na wcześniejszym etapie leczenia (abstr. 4518). W badaniu III fazy porównano abirateron i prednizon do placebo i prednizonu w leczeniu chorych na opornego na kastrację, rozlanego raka bez objawów lub z nieznacznymi objawami klinicznymi. Po medianie czasu obserwacji 22,3 mies. wykazano zmniejszenie względnego ryzyka progresji (57%, $p < 0,001$) lub zgonu (25%, $p = 0,010$) oraz wydłużenie mediany ocenionego za pomocą badań radiologicznych czasu przeżycia wolnego od progresji, jak również przeżycia całkowitego. Enzalutamid (MDV3100) to drobnocząsteczkowy inhibitor receptora androgenowego o kilkakrotnie silniejszym powinowactwie flutamid, hamuje przemieszczanie receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA. Leczenie enzalutamidem chorych na rozlanego, opornego na kastrację raka gruczołu kro-

kowego, otrzymujących uprzednio docetaksel, wydłużyło medianę czasu całkowitego przeżycia o 5 mies. (HR = 0,63; $p < 0,001$), a medianę czasu wolnego od progresji — o ponad 4 mies. (HR = 0,40; $p < 0,001$), a także zwiększyło odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu do placebo (odpowiednio 29% i 4%; $p < 0,001$, abstr. 4519). Leczenie enzalutamidem, przy dobrej tolerancji, pozwoliło na poprawę jakości życia chorych. Doniesienia te wskazują, że obecnie istnieje kilka sposobów leczenia 2. linii chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego otrzymujących uprzednio docetaksel. Zastosowanie ich w praktyce jest tymczasem ograniczone uregulowaniami refundacyjnymi.

Kolejny nowy lek u chorych na hormono- i chemoopornego rozlanego raka gruczołu krokowego to kabozantynib — inhibitor VEGFR2 i MET. W badaniu II fazy wykazano spektakularną aktywność (67% obiektywnych odpowiedzi w układzie kostnym ocenionych na podstawie skomputeryzowanego pomiaru obszaru zajmowanego przez zmiany kostne w badaniu scyntygraficznym, abstr. 4513), a badanie III fazy z oceną czasu całkowitego przeżycia, porównujące lek z prednizonem, jest w toku.

W leczeniu raka nerki pojawiają się nowe molekularnie ukierunkowane leki, np. aksytynib czy tiwozanib — inhibitory receptorów 1–3 dla naczyniowo-śródbłokowego czynnika wzrostu (VEGFR). Wyniki badań dotyczące ich skuteczności są obiecujące, mają one nieco odmienny profil toksyczności niż stosowane obecnie leki antyangiogenne, ale ich miejsce w leczeniu raka nerki nie jest jeszcze określone.

Leki o uznanej skuteczności w leczeniu raka nerki — sunitynib i sorafenib — zostały ocenione pod względem kardiotoxyczności w leczeniu pooperacyjnym (abstr. 4500, badanie ASSURE — *Adjuvant Sorafenib and Sunitinib in Unfavorable Renal Cell Carcinoma*, którego główne wyniki są jeszcze niedostępne). Kryterium kardiotoxyczności było obniżenie w trakcie 6 miesięcy leczenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej dolnej granicy normy lub o ponad 16% w porównaniu do wyjściowej wartości. Oceniano również zaburzenia rytmu serca, epizody niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zaburzenia ciśnienia tętniczego. Wykazano, że uzupełniające leczenie zarówno sorafenibem, jak i sunitynibem nie wiąże się z istotnym ryzykiem kardiologicznych powikłań, jednak tych wyników nie należy bezkrytycznie przenosić na chorych leczonych paliatywnie.

Miscellanea

Barbara Radecka

Większość przedstawionych doniesień dotyczyła różnych aspektów opieki medycznej nad osobami po przebytym leczeniu onkologicznym. Na całym świecie jest to lawinowo rosnąca populacja, która stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy i systemu opieki zdrowotnej. Specyficzne

dla tej populacji problemy, m.in. psychiczne i społeczne, a przede wszystkim późne powikłania przebytego leczenia, nawroty choroby powodują, że najlepszym miejscem opieki są ośrodki onkologiczne. Nie mają one jednak możliwości technicznych ani finansowych, by objąć właściwą opieką wszystkich potrzebujących. Problem ten nie doczekał się dobrego rozwiązania w żadnym kraju, a każde ze stosowanych rozwiązań (m.in. opieka pielęgniarek onkologicznych, lekarzy rodzinnych, ankiety telefoniczne) ma szereg wad. Ponieważ w większości krajów opieka nad chorymi po zakończeniu leczenia onkologicznego jest prowadzona przez lekarzy rodzinnych, zbadano (metodą ankiety internetowej) umiejętność rozpoznawania przez tychże lekarzy 4 późnych powikłań po chemioterapii: niewydolności serca po leczeniu doksorubicyną, neuropatii obwodowej po leczeniu paklitakselem lub oksaliplatyną, przedwczesnej menopauzy i wtórnych nowotworów po leczeniu cyklofosfamidem. Stwierdzono, że umiejętność ta wśród lekarzy rodzinnych jest wielokrotnie gorsza niż wśród onkologów (odpowiednio 6% i 65% prawidłowych odpowiedzi w ankiecie internetowej, abstr. 6008). Wyniki powyższe świadczą o pilnej potrzebie poprawy tej sytuacji poprzez edukację przed- i podyplomową.

Skumulowane ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet poddanych w dzieciństwie radioterapii na obszar klatki piersiowej wynosi ok. 30% w wieku 50 lat i jest porównywalne z ryzykiem, jakie występuje u nosicielek mutacji *BRCA1*, oraz znacznie wyższe niż w całej populacji (4% w wieku 50 lat). Dla kobiet, które otrzymały na śródpiersie całkowitą dawkę > 20 Gy istnieją specjalne zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Tymczasem okazało się, że również niższa dawka radioterapii (10–19 Gy) zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi i populacja tak leczonych w dzieciństwie kobiet powinna być także objęta wspomnianymi badaniami przesiewowymi (abstr. 9513).

Znaczna liczba osób po przebytych leczeniu onkologicznym podlega systematycznym kontrolnym badaniom obrazowym, często przez wiele lat. Zdrowotne następstwa narażenia na promieniowanie jonizujące u takich osób nie są znane. W retrospektywnej analizie oceniono ekspozycję na promieniowanie jonizujące w populacji młodych „zdrowieńców” poddawanych kontrolnym badaniom obrazowym po leczeniu z powodu choroby nowotworowej. Wykazano, że kumulacyjna dawka podana w badaniach obrazowych (CT, scyntygrafia) w okresie 5–15 lat po leczeniu onkologicznym jest w tej populacji 4,5-krotnie większa niż w grupie kontrolnej i zbliżona do dawki pochłoniętej przez osoby,

które przeżyły wybuch bomby atomowej (abstr. 6027). Postępowanie takie może zwiększać ryzyko wtórnych nowotworów. Z tego powodu u młodych ludzi po radykalnym leczeniu onkologicznym po 5 latach od jego zakończenia uzasadnione jest odstąpienie od wykonywania badań obrazowych w przypadku braku klinicznych wskazań.

Otyli chorzy mają względnie dużą powierzchnię ciała, co powoduje, że należne im dawki chemioterapii są znacznie wyższe od przeciętnych. Panuje przekonanie, że stosowanie tak wysokich dawek może powodować wyższą toksyczność, stąd w praktyce dawki podawane w tej grupie są często zaniżane w stosunku do dawek należnych. Nie ma jednak, jak dotąd, naukowych dowodów na wyższą wczesną lub późną toksyczność dawek należnych dla otyłych chorych [(również w grupie ze szczególnie wysokim BMI (> 40 kg/m²), chociaż dane dotyczące tej populacji są ograniczone)]. W metaanalizie wykazano, że toksyczność chemioterapii w dawkach ustalonych na podstawie rzeczywistej masy ciała u otyłych chorych jest porównywalna lub mniejsza niż u chorych z prawidłowym BMI (abstr. 6013). Potwierdza to, że dawki chemioterapii powinny być ustalane na podstawie rzeczywistej masy ciała, zwłaszcza w przypadku leczenia o radykalnym założeniu.

Wyniki leczenia onkologicznego w znacznym stopniu zależą od wczesnego rozpoznania i podjęcia specjalistycznego leczenia. Badanie przeprowadzone na grupie prawie 5 tys. chorych na raka piersi w 10 krajach (Europa Środkowo-Wschodnia i Turcja) wykazało, że czas pomiędzy zauważeniem przez chorą pierwszych objawów choroby a zgłoszeniem się do lekarza wynosi średnio 4,7 tygodni (abstr. 9046). Wydłużenie tego okresu jest spowodowane brakiem zaufania do lekarza i lekceważeniem objawów, natomiast skrócenie jest związane z wyższym poziomem wykształcenia, obawą kobiety o własne zdrowie oraz nawykiem samobadania. Pomiędzy poszczególnymi krajami wykazano istotne różnice w zakresie powyższych czynników, które należy uwzględnić w działaniach mających na celu poprawę opieki zdrowotnej.

Wszystkie wykłady w wersji wirtualnej dostępne są na stronie www.poasco.pl.

Zapraszamy do Gdańska za rok, w dniach 28–29 czerwca 2013 roku.

Dr n. med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii
ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
e-mail: brad@onkologia.opole.pl