

## Spotkanie po ASCO 2010

Tegoroczne, dziewiąte już „Spotkanie po ASCO“ odbyło się 2-3 lipca 2010 r. „w nowej szacie“. Miejsce obrad zostało bowiem przeniesione z Teatru Muzycznego w Gdyni do Filharmonii Bałtyckiej w Gdańsku. Uczestnicy przyjęli tę zmianę z aprobatą. Wprawdzie poprzednio obrady odbywały się tuż nad brzegiem morza, za to w tym roku mogliśmy odkrywać uroki gdańskiej starówki i nadbrzeża Motławy.

Na tegorocznym Kongresie ASCO zaprezentowano 4041 prac oryginalnych, w tym 212 referatów, 2002 plakaty i 1715 prac zamieszczonych w elektronicznej książce streszczeń. Wykładowcy „Spotkania po ASCO” mieli więc bardzo trudne zadanie, by wybrać i przedstawić te najważniejsze. Warto odnotować również udział polskich badaczy, którzy byli pierwszymi autorami 2 prezentacji ustnych (Suwiński, Jassem), 10 plakatów (w tym 3 dyskutowanych – Duchnowska, Niwińska, Rutkowski) i 6 prac zamieszczonych w książce streszczeń. Aby przybliżyć sylwetki i osiągnięcia autorów tych prac organizatorzy przygotowali, przy finansowym wsparciu firmy Roche, specjalną broszurę na ten temat.

## Nowotwory głowy i szyi – Monika Rucińska

Dotychczasowe wyniki badań nad skutecznością leków celowanych molekularnie w leczeniu zaawansowanych postaci nowotworów regionu głowy i szyi nie napawają optymizmem. Brak skutecznego leczenia u chorych z progresją po leczeniu cisplatyną, powoduje, że corocznie pojawiają się doniesienia o nowych lekach lub zastosowaniu znanych już leków w takim wskazaniu. Zalutumumab, nowe ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFr*), w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (*BSC*) wykazał niewielką korzyść (wydłużenie mediany czasu do progresji o 1,5 tygodnia – 9,9 vs 8,4 tyg.,  $p=0,001$ , a mediany czasu całkowitego przeżycia o 1,5 mies. – 6,7 vs 5,2 mies.,  $p=0,065$ ; *abstr. LBA 5506*). Hamowanie szlaku dla insulinopodobnego czynnika wzrostu poprzez blokowanie jego receptora (*IGF-1r*) ludzkim przeciwciałem monoklonalnym – figitumumab – nie przyniosło korzyści chorym z progresją po leczeniu cisplatyną (negatywne badanie II fazy – *abstr. 5500*). Podkreśla się, że wiele leków celowanych nie ma zdefiniowanych czynników predykcyjnych, a ich stosowanie w niewyselekcjonowanych grupach chorych ma prawdopodobnie znaczący wpływ na wyniki leczenia. Obiecujące wyniki w badaniu II fazy uzyskano przy użyciu BIBW 2992, nowego doustnego inhibitora receptorów EGF i HER2. Lek wykazał znaczną aktywność (RR 21,7% vs 13,3%) oraz

porównywalną toksyczność do stosowanego w tym wskazaniu cetuksymabu (*abstr. 5501*). Inny, znany już dobrze podwójny inhibitor receptorów EGF i HER2, lapatynib, zastosowany w leczeniu radykalnym zaawansowanych postaci nowotworów regionu głowy i szyi w skojarzeniu z chemioradioterapią zwiększył odsetek odpowiedzi (65% vs 48% w ramieniu z wyłączną chemioradioterapią) oraz wydłużył (nieznacznie) parametry przeżycia (PFS: 20,4 vs 12,1 mies.,  $p=0,3612$ ; OS: 30,9 vs 23,0 mies.,  $p=0,6338$ ; *abstr. 5505*), przy akceptowalnej toksyczności.

Leczenie miejscowo zaawansowanych nowotworów obszaru głowy i szyi (ok. 65% ogółu przypadków) nadal jest mało skuteczne. Kojarzenie chemioterapii i napromieniania (głównie w sposób jednoczasowy) poprawia wyniki (według metaanalizy z 2000 r., opublikowanej w czasopiśmie *Lancet*, jednoczasowe kojarzenie pozwala uzyskać nawet 8% zysk w przeżyciach całkowitych) i obecnie jest postępowaniem standardowym; odbywa się to jednak zwykle kosztem znacznie większej toksyczności. Korzyść w zakresie przeżycia całkowitego utrzymuje się w wieloletniej obserwacji, co wykazano w ponownych analizach danych z badań randomizowanych GORTEC (znamiennie wyższy odsetek 10-letnich przeżyć całkowitych – 32% vs 18%,  $p=0,03$  i wolnych od choroby – 30% vs 15%, jednak przy wyższej późnej toksyczności – 51% vs 36% powikłań późnych w stopniu 3. i 4. w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony; *abstr. 5516*) oraz TAX324 (znamiennie wyższy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych – 52% vs 42% i wydłużenie mediany przeżycia całkowitego – 71 vs 35 mies.,  $p=0,013$ ; *abstr. 5512*). Obiecująco wypadły też próby dołączenia cetuksymabu do chemioterapii z udziałem soli platyny i taksoidów, jako leczenia indukcyjnego z późniejszą chemioradioterapią. W dwóch badaniach II fazy wykazano wysoki odsetek odpowiedzi oraz przeżyć całkowitych i wolnych od progresji (*abstr. 5513 i 5515*). Należy jednak pamiętać, że dotychczas nie udowodniono korzyści z leczenia indukcyjnego, poprzedzającego równoczesną chemioradioterapię.

Po raz kolejny wykazano, że chorzy na raka ustnej części gardła z towarzyszącą infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) uzyskują lepsze wyniki leczenia (wyższy odsetek przeżyć całkowitych – 82% vs 35% i wolnych od progresji – 78% vs 28% u chorych zakażonych, w porównaniu do niezakażonych leczonych w badaniu TAX324; *abstr. 5525*). Należy jednak pamiętać, o czym wspominaliśmy już przed rokiem, że chorzy HPV-dodatni są zwykle młodszy, w lepszym stanie ogólnym, z mniejszym ubytkiem masy ciała, bardziej dbający o higienę jamy ustnej, niepalący lub palący mniej, nie pijący alkoholu lub pijący mniej, czy wreszcie swobod-

niejsi w strefie seksualnej w stosunku do pozostałej grupy chorych na raka ustnej części gardła. Być może korelacja tych cech epidemiologicznych, a być może odmienna biologia raka HPV-zależnego, powoduje, że chorzy na raka ustnej części gardła ze współistniejącą infekcją rokuja lepiej. Po raz kolejny potwierdzono też niekorzystny efekt palenia tytoniu i wykazano, że chorzy palący nadal po rozpoznaniu raka mają ponad 4-krotnie wyższe ryzyko zgonu, w porównaniu do chorych nigdy niepalących (*abstr.* 5510). Grupa badaczy z Instytutu Onkologii w Gliwicach, pod kierunkiem prof. Suwińskiego, dokonała analizy ekspresji genu supresorowego PTEN (produkt białkowy tego genu bierze udział w regulacji procesów proliferacji i wzrostu komórek) w materiale tkankowym chorych leczonych w badaniu CAIR. W badaniu tym porównano 2 sposoby (5- i 7-dniowego frakcjonowania) radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka jamy ustnej, ustnej części gardła i krtani, z wysokim ryzykiem wznowy. Nie wykazano różnic w czasie przeżycia, dlatego poszukiwano czynników mogących mieć wpływ na wyniki leczenia. Okazało się, że u chorych z wysoką ekspresją genu PTEN kontrola miejscowa była lepsza niż u chorych z niską ekspresją, niezależnie od sposobu frakcjonowania. Wykazano ponadto predykcyjną rolę ekspresji genu PTEN, bowiem u chorych z wysoką ekspresją uzyskano lepsze wyniki pod wpływem napromieniania przez 7 dni w tygodniu. Autorzy doniesienia sugerują też korzystne znaczenie prognostyczne innych parametrów molekularnych, takich jak wysoka ekspresja EGFR, czy niska ekspresja Ki67 lub p53.

### Rak płuca – Maciej Krzakowski

Tegoroczna konferencja ASCO dotyczyła głównie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Kluczową sprawą dla przedoperacyjnej oceny zaawansowania jest ocena układu chłonnego, czego dokonuje się obecnie metodami nieinwazyjnymi (komputerowa tomografia – KT, pozytonowa emisyjna tomografia – PET) lub inwazyjnymi (mediastinoskopia, wideotorakoskopia). W ostatnich latach coraz większego znaczenia nabiera stosowanie metod o minimalnej inwazyjności, do których należą aspiracyjne biopsje pod kontrolą KT lub ultrasonografii (wewnątrzskrzelowej – EBUS-FNA lub przezprzełykowej – EUS-TBNA). Metody te charakteryzują się wysoką swoistością i czułością. W jednym z prezentowanych badań wykazano, że w grupie chorych potencjalnie operacyjnych (cecha M0 w badaniu PET), w porównaniu do inwazyjnej diagnostyki, metody te w sposób znamieny zwiększyły wykrywalność cechy N2 oraz zmniejszyły ilość „niepotrzebnych” torakotomii (*abstr.* 7000). Prawdopodobnie metody o minimalnej inwazyjności są też mniej kosztowne (*abstr.* 7000). Autorzy postulują, by metody te weszły do algorytmu diagnostyki przedoperacyjnej w NDRP.

Pooperacyjna chemioterapia oparta na cisplatynie jest obecnie standardowym postępowaniem w NDRP w stopniu II i IIIA. Wydłuża ona całkowity czas przeżycia chorych (korzyść w przeżyciu 5-letnim – 4,2%) i czas wolny od nawrotu (metaanaliza LACE – *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* – obejmująca wyniki 5 dużych

badania: ALPI, ANITA, BLT, IALT i JBR10). Nadal jednak wątpliwości budzi późna toksyczność, brak czynników predykcyjnych i wpływ tego leczenia na długoletnie przeżycie. W dobie terapii celowanych molekularnie duże zainteresowanie budzi też przydatność w leczeniu uzupełniającym nowych leków, w szczególności inhibitorów kinaz tyrozynowych. Prezentowane w tym roku badanie z zastosowaniem gefitynibu w tym wskazaniu nie wykazało korzyści związanej z takim postępowaniem, zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, jak i wolnego od choroby (badanie BR.19; *abstr.* 7005). W najbliższym czasie oczekiwane są wyniki kolejnych badań dotyczących znaczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu pooperacyjnym (RADIANT, MAGRIT), ale tymczasem standardem pozostaje chemioterapia.

Chemioterapia przedoperacyjna w NDRP przynosi także niewielką korzyść, co wykazano w metaanalizie z 2007 r. (*Lancet*, Giligan i wsp.) i utrzymuje się ona również w długoletniej obserwacji. W prezentowanym badaniu MIP 91 po 10 latach obserwacji chorych w stopniu IB – IIIA leczonych chirurgicznie z ewentualną przedoperacyjną chemioterapią, bezwzględna korzyść z zastosowanej przedoperacyjnej chemioterapii (cisplatyna+mitomycyna+ifosfamid) w przeżyciu całkowitym, jak i wolnym od choroby, wyniosła około 8%, przy czym znamienność uzyskano tylko w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby (*abstr.* 7003). Nadal jednak nie wiadomo, czy istotna jest sekwencja zastosowania chemioterapii (ubiegłoroczne trójramienne badanie NATCH, porównujące wyłączną chirurgię z dodatkowo zastosowaną chemioterapią przed lub po zabiegu operacyjnym, nie wykazało różnic w przeżyciach).

Toczy się szereg badań z zastosowaniem leków celowanych molekularnie w paliatywnym leczeniu NDRP. Inhibitory szlaku EGF (erlotynib, gefitynib, cetuksymab) dodane do cytostatyków nie poprawiają wyników leczenia, w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, co w ubiegłych latach wykazano w kilku dużych badaniach randomizowanych (TALENT, TRIBUTE, INTACT 1, INTACT 2, FLEX; to ostatnie badanie wykazało niewielki zysk z dodania cetuksymabu, jednak ostatecznie lek nie został zarejestrowany w leczeniu NDRP). Kombinacja jednoczasowego kojarzenia chemioterapii i leku anty-EGFR (erlotynibu) nie jest również skuteczniejsza od monoterapii lekiem celowanym w niewyselekcjonowanej populacji chorych (*abstr.* 7503, badanie grupy CALGB u nigdy niepalących lub niewiele palących chorych na gruczołowego raka płuca). Wykazano natomiast, że w grupie chorych z mutacją genu *EGFR* monoterapia erlotynibem pozwoliła na uzyskanie znamienne lepszych parametrów czasu przeżycia niż leczenie skojarzone (PFS – 17,2 vs 4,8 mies., p=0,0001; OS – 39,0 vs 13,7., p=0,00012). Monoterapia erlotynibem była też lepiej tolerowana. Być może jest ona wartościową opcją w I linii leczenia u nigdy niepalących chorych na gruczołowego raka płuca z mutacją *EGFR*. Erlotynib w monoterapii może być również rozważany w grupie kobiet, u których jest przeciwwskazane zastosowanie chemioterapii, np. z powodu niewydolności nerek, podeszłego wieku czy też obniżonej

sprawności (*abstr.* 7504; badanie TOPICAL, brak korzyści u mężczyzn, ale u kobiet obniżenie względnego ryzyka zgonu o 26%).

Toczą się również liczne badania nad zastosowaniem w zaawansowanym NDRP innych leków ukierunkowanych molekularnie. W jednym z nich nie wykazano skuteczności wspomnianego już w rozdziale o nowotworach regionu głowy i szyi, figitumumabu, inhibitora receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1). Przesłanką dla próby zastosowania tego leku była z jednej strony wysoka ekspresja wspomnianego receptora w płaskonabłonkowym raku płuca, z drugiej – wyniki wcześniejszych badań, wskazujące na wysoką aktywność figitumumabu w połączeniu z chemioterapią w tym typie NDRP (ORR 64%; Karp, JCO 2009). Niestety dodanie figitumumabu do chemioterapii paklitaksel+karboplatyna w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP (typ histologiczny inny niż gruczołowy) spowodowało skrócenie mediany czasu całkowitego przeżycia (8,5 vs 10,3 mies., *abstr.* 7500), przy czym skuteczność leku była zależna od stężenia wolnego IGF-1. Podczas przedstawiania tego badania przez prof. Jassema na kongresie ASCO oraz omawiania go na „Spotkaniu...” zwrócono szczególną uwagę na objawy niepożądane. W ramieniu z lekiem badanym odnotowano znacznie więcej groźnych dla życia zdarzeń niepożądanych (odwodnienie, ciężkie hiperglikemie oraz incydenty sercowo-naczyniowe) oraz zgony toksyczne. Wiadomo, że wysokie stężenie IGF-1 jest czynnikiem ryzyka zgonu z powodu nowotworu, natomiast jego niskie stężenie skutkuje wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, które również mogą być śmiertelne. To badanie jest dla nas swoistą lekcją pokory, okazuje się bowiem, że leki celowane często „nie trafiają idealnie w cel” i nie są też lekami pozbawionymi toksyczności, a nasza wiedza o objawach, które mogą powodować, jest nadal niewielka. Szczególną ostrożność należy zachować badając lek, dla którego nie są znane czynniki predykcyjne i który stosujemy w niewyselekcjonowanej grupie chorych.

Pozytywnym przykładem terapii celowanych było natomiast badanie z zastosowaniem kryzotyningu, nowego leku celowanego molekularnie – doustnego inhibitora kinazy ALK. Wrażliwość na ten lek dotyczy niewielkiej grupy chorych na NDRP (ok. 4%; w skali naszego kraju oznacza to ok. 300 chorych rocznie), u których występuje uszkodzenie genowe pod postacią fuzji genów EML4-ALK, skutkujące produkcją nieprawidłowej formy kinazy. Zaburzenie to można rozpoznać testem FISH. Chorzy, u których występuje wspomniana fuzja genów, mają szczególne cechy, są to zwykle młodzi, niepalący mężczyźni, a raki (najczęściej gruczołowe) wykazują oporność na chemioterapię i inhibitory EGFR. Zdefiniowanie markera molekularnego dla kryzotyningu pozwoliło, dzięki zastosowaniu leku w wyselekcjonowanej grupie, uzyskać bardzo wysoki odsetek odpowiedzi (ORR – 57%, CR+PR+SD – 87%, 6-mies. PFS 72%) u intensywnie leczonych chorych (mediana linii leczenia 3, zakres 0-7). Jest to badanie wczesnej fazy (IB/II), jednak te obiecujące wyniki oraz znajomość markera odpowiedzi na

kryzotyning spowodowały, że badanie było przedstawione na sesji plenarnej (*abstr.* 3). Mimo, że lek znajduje zastosowanie u nielicznych chorych, niewątpliwie jawi się on jako „leczenie XXI wieku”. Badania II i III fazy są w toku. Warto również nadmienić, że w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego istnieje możliwość oznaczenia fuzji genów EML4-ALK i ewentualnie leczenia kryzotyningiem w ramach toczonego się badania klinicznego.

Od kilku lat systematycznie pojawiają się badania dotyczące konsolidującego leczenia w zaawansowanym NDRP, jako próby wydłużenia życia bez pogorszenia jego jakości. Wyniki tych badań (ocenie poddawano m.in. taksoidy, gemcytabinę, leki celowane molekularnie) są niejednoznaczne, co powoduje, że postępowanie takie nadal nie jest standardem. Dwa przedstawione w tym roku badania nie stanowią postępu w tej kwestii (*abstr.* 7506 – konsolidujące leczenie gemcytabiną nie wpływa na czas przeżycia całkowitego; *abstr.* 7507 – konsolidujące leczenie gemcytabiną lub erlotinibem wpływa na czas przeżycia wolnego od progresji, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego); nadal brak jednoznacznej oceny wpływu takiego postępowania na czas i jakość życia. Nie należy przy tym zapominać, że leczenie konsolidujące skraca czas wolny od leczenia.

Leczenie chorych w podeszłym wieku nieustająco budzi wiele kontrowersji. Dane dotyczące skuteczności i tolerancji leczenia w tej grupie chorych pochodzą głównie z analiz retrospektywnych. Mimo, że nie wskazują one na zdecydowanie gorsze wyniki uzupełniającego czy paliatywnego leczenia ludzi starszych lub wyraźnie gorszą tolerancję, to jednak utrzymuje się tendencja do stosowania mniej agresywnego leczenia (monoterapia), czy też zaniechania leczenia w tej, coraz liczniejszej, grupie chorych. Z dużym zainteresowaniem przyjęto badanie francuskie, pierwsze prospektywne badanie z losowym doбором, przeprowadzone w grupie chorych na zaawansowanego NDRP, będących w podeszłym wieku (zakres wieku 70-89 lat). Wykazano w nim, że stosowanie polichemioterapii (paklitaksel+karboplatyna) pozwala uzyskać dłuższe przeżycie niż monoterapia (winorelbina lub gemcytabina), choć kosztem większej mielotoksyczności (*abstr.* 2, mediana czasu całkowitego przeżycia 10,3 vs 6,2 mies.,  $p=0,00004$ ). W komentarzach do tego badania podkreślono, że to wiek biologiczny, a nie metrykalny powinien być kryterium doboru leczenia, aczkolwiek starsi chorzy, nawet pozostający w bardzo dobrym stanie sprawności, powinni być szczególnie wnikliwie monitorowani.

#### **Nowotwory przewodu pokarmowego – Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz**

Uzupełniające leczenie chorych w II stopniu klinicznego zaawansowania raka jelita grubego (RJG) od lat pozostaje otwartą kwestią. 5-letnie całkowite przeżycia w tej grupie chorych wynoszą około 70-80%, zatem u wielu z nich po leczeniu operacyjnym dochodzi do niepowodzenia. Definicja grupy wysokiego ryzyka, która mogłaby odnieść korzyść z uzupełniającego leczenia, oparta jest na

czynnikach kliniczno-patologicznych, jednak jest to ocena niedostateczna. Retrospektywne analizy molekularnych czynników prognostycznych wskazują na istnienie podgrup wysokiego ryzyka, ale markery te nie były poddane walidacji w badaniach prospektywnych. Dane dotyczące wyników uzupełniającego leczenia chorych w II stopniu pochodzą z analiz podgrup badań III fazy, w których brali udział zarówno chorzy w stopniu II, jak i III (badanie NSABP 07, MOSAIC). Jak dotąd nie wykazano korzyści w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia u chorych w II stopniu. W tym roku przedstawiono kolejne odsłony badania MOSAIC – analizę podgrup chorych w stopniu II o wysokim (st. II-HR) i niskim (st. II-LR) ryzyku nawrotu choroby, definiowanym na podstawie czynników klinicznych (*abstr.* 3524) oraz podgrupy chorych po 70 r.ż. (*abstr.* 3522). Wykazano, że uzupełniające leczenie z udziałem oksaliplatin (schemat FOLFOX) w grupie chorych w st. II-HR oraz chorych starszych wydłuża medianę czasu wolnego od choroby, ale nie ma wpływu na medianę czasu całkowitego przeżycia. Jako przyczyny tego stanu rzeczy rozważa się zwiększony odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów z przyczyn innych niż RJG w grupie chorych otrzymujących uprzednio uzupełniające leczenie oksaliplatiną, a także mniejszą intensywność leczenia w razie nawrotu w tej grupie chorych (w ramieniu bez oksaliplatin było więcej nawrotów, ale były one skuteczniej leczone, co mogło zniwelować korzyść w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby). Schemat FOLFOX zatem nadal stanowi opcję leczenia uzupełniającego dla chorych w stopniu II-HR. W grupie chorych w st. II-LR stosowanie oksaliplatin w uzupełniającym leczeniu nie poprawia parametrów przeżycia i nie jest zalecane. Autorzy badania MOSAIC planują kolejną aktualizację wyników po 10 latach obserwacji oraz przeprowadzeniu molekularnych analiz zgromadzonego materiału tkankowego w celu lepszej identyfikacji chorych mogących odnieść korzyść z zastosowania oksaliplatin w leczeniu uzupełniającym. Trzeba jednak pamiętać, że wszystkie wspomniane analizy danych miały charakter retrospektywny, co niewątpliwie ogranicza ich wartość.

Retrospektywny charakter miała większość istotnych doniesień na temat nowotworów przewodu pokarmowego. Kinazy KRAS i BRAF odgrywają istotną rolę w ścieżce sygnałowej MAPK. Mutacje genów dla tych kinaz są związane z RJG, a ich występowanie (w odróżnieniu od innych markerów molekularnych, np. niestabilności mikrosatelitarnej czy syntetazy tymidylanowej) nie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania. Obecność mutacji genu KRAS nie jest czynnikiem prognostycznym i nie wykazuje wpływu zarówno na czas przeżycia do nawrotu, jak i czas całkowitego przeżycia, natomiast mutacja genu BRAF (spotykana znacznie rzadziej, u ok. 8% chorych na RJG) ma znaczenie rokownicze i jej obecność wiąże się ze skróceniem obu parametrów przeżycia. Mutacja ta jest również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do czasu przeżycia po nawrocie (*abstr.* 3504, analiza wieloczynnikowa markerów molekularnych w grupie chorych z badania PETACC3, u których doszło do nawrotu choroby; mediana czasu całkowitego przeżycia po nawro-

cie u chorych z mutacją genu BRAF – 7,5 mies., a bez mutacji – 25,2 mies. i różnica ta była wysoce znamienna;  $p=1,9 \times 10^{-11}$ ). Czynnikiem niekorzystnie wpływającym na czas przeżycia chorych po nawrocie może być również prawostronna lokalizacja guza pierwotnego oraz wczesny nawrót.

Cetuksymab dołączony do chemioterapii I linii u chorych na przerzutowego RJG poprawia skuteczność leczenia, co wykazano m.in. w dobrze już znanych badaniach CRYSTAL (połączenie z chemioterapią FOLFIRI) oraz OPUS (połączenie z chemioterapią FOLFOX), jednak korzyść ta dotyczy jedynie chorych bez mutacji genu KRAS. Poszukując dodatkowych markerów predykcyjnych dla cetuksymabu dokonano analizy efektów stosowania tego leku u chorych bez mutacji KRAS, leczonych w obu wspomnianych badaniach (*abstr.* 3506). W analizie tej potwierdzono korzyść z dołączenia cetuksymabu do chemioterapii w grupie chorych bez mutacji genu KRAS. Wykazano, że mutacja genu BRAF nie ma wartości predykcyjnej dla cetuksymabu (stosowanie leku przyniosło korzyść – wydłużenie mediany PFS i OS – zarówno chorym z postacią naturalną, jak i zmutowaną genu BRAF, choć w przypadku mutacji korzyść ta nie była znamienna). Mutacja ta natomiast wydaje się być czynnikiem złego rokowania (niemal dwukrotnie krótsze mediany OS w grupie chorych z mutacją BRAF, zarówno leczonych, jak i nie leczonych cetuksymabem).

Z zaskoczeniem przyjęto wyniki badania COIN. W tym prospektywnym badaniu randomizowanym nie wykazano żadnej korzyści z dołączenia cetuksymabu do chemioterapii z oksaliplatiną (różne schematy) w leczeniu I linii zaawansowanego RJG (*abstr.* 3502; porównywalne mediany czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia, wzrost toksyczności niehematologicznej w grupie chorych leczonych z dodaniem cetuksymabu). Analiza podgrup sugeruje, że korzyść z dołączenia cetuksymabu do chemioterapii z oksaliplatiną mogą odnieść chorzy bez mutacji genu KRAS, z ograniczoną liczbą przerzutów oraz ci, u których oksaliplatinę kojarzono z ciągłym wlewem 5-fluorouracylu. Badanie to jest jednak niezwykle trudne do interpretacji z uwagi na zróżnicowane schematy chemioterapii; część chorych bowiem otrzymywała kapecytabinę, co mogło w znacznym stopniu wpłynąć na tolerancję, a co za tym idzie – intensywność leczenia i ostateczne wyniki. Nie wykazano również korzyści z dołączenia cetuksymabu do chemioterapii FOLFOX w leczeniu uzupełniającym chorych w III stopniu (*abstr.* 3507; nieznamiennie gorszy odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby w ramieniu skojarzonym – 83,9%, w porównaniu do wyłącznej chemioterapii – 87,9%;  $p=0,13$ ; wyraźnie gorsza tolerancja leczenia skojarzonego). Być może cetuksymab jest mniej aktywny w chorobie wczesnej, być może też gorsza tolerancja leczenia skojarzonego powoduje redukcję należnej dawki chemioterapii. Te wątpliwości będą pewnie przedmiotem dalszych badań.

Bewacyzumab dodany do chemioterapii (kapecytabina + cisplatin + 5-fluorouracyl) w leczeniu I linii zaawansowanego raka żołądka powoduje zwiększenie odsetka odpowiedzi (46% vs 37%;  $p=0,03$ ), niewielkie wydłużenie

mediany czasu do progresji (6,7 vs 5,3 mies.;  $p=0,0037$ ) oraz nieznamiennie wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia (12,1 vs 10,1 mies.;  $p=0,1002$ ; *abstr. LBA 4007* – badanie AVAGAST). Wyniki te są zachęcające, ale nie upoważniają do zmiany standardów, szczególnie, że nadal brak czynników predykcyjnych dla bewacyzumabu.

Trójlekowy schemat FOLFIRINOX w leczeniu zaawansowanego raka trzustki jest względnie toksyczny, ale u chorych w bardzo dobrym stanie sprawności znamiennie wydłuża medianę czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia i może być rozważany w tej grupie chorych (*abstr. 4010*).

### Czerniaki – Piotr Rutkowski

Systemowe leczenie pooperacyjne w czerniakach nie jest obecnie postępowaniem standardowym. Dotychczasowe badania III fazy z zastosowaniem różnych opcji terapeutycznych nie wykazały korzyści z takiego postępowania, z wyjątkiem ubiegłorocznego badania, w którym odnotowano korzyść z leczenia interferonem chorych z owrzodzeniem zmiany pierwotnej. Tegoroczna konferencja nie zmienia standardu – leczenie uzupełniające u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zarówno po przebytych usunięciu węzłów chłonnych, jak i bez przerzutów do węzła chłonnego wartowniczego nadal jest postępowaniem eksperymentalnym i powinno być stosowane tylko w ramach badań klinicznych. Zaprezentowane w tym roku badanie z zastosowaniem szczepionki gangliozydowej w uzupełniającym leczeniu czerniaków w stopniu II (T3-T4N0M0) nie wykazało korzyści w zakresie każdego badanego parametru czasu przeżycia – RFS, DMFS, OS (*abstr. 8505*). Jest to kolejne badanie, w którym wykazano brak korzyści z zastosowania szczepionki w czerniakach. W ubiegłych latach pojawiło się kilka dużych negatywnych badań randomizowanych, dotyczących leczenia szczepionkami w różnych stadiach i pojawiają się sugestie, że szczepionki w czerniakach są nieskuteczne.

Obiecujące są natomiast wyniki badań dotyczących ścieżki MAPK, o której była już mowa w poprzednim rozdziale. Przedmiotem intensywnych badań są: mutacja genów związanych z tą ścieżką (mutacja BRAF – ok. 45-60% czerniaków, NRAS – 5-20%) oraz związki tych zaburzeń genetycznych z określonymi cechami klinicznymi i patologicznymi (*abstr. 8500, 8501, 8529*), a także możliwości blokowania ścieżki MAPK nowymi lekami, ukierunkowanymi molekularnie. Są to jeszcze badania z zakresu nauk podstawowych lub wczesnej fazy klinicznej, ale zapewne w najbliższych latach będą się one intensywnie rozwijały. Odpowiedzi na inhibitory kinazy BRAF u chorych ze zmutowaną postacią genu BRAF wynoszą bowiem około 60%, co w czerniaku jest zaskakująco dobrym wynikiem (*abstr. 8503*).

Najważniejszym doniesieniem dotyczącym czerniaków było jednak badanie zaprezentowane w sesji plenarnej. To randomizowane trójramienne badanie, przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, oceniło wartość leczenia ipilimumabem w monoterapii lub w skojarzeniu

ze szczepionką, w porównaniu do placebo u chorych na rozsiały czerniaka po wcześniejszym leczeniu systemowym (*abstr. 4*). Ipilimumab, to ludzkie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi 4. cytotoksycznych limfocytów T (anty-CTLA4). Lek ten, blokując CTLA4, zwiększa aktywność limfocytów T, co odgrywa kluczową rolę w regulowaniu procesu naturalnej odpowiedzi immunologicznej. Wyniki tego badania były dużym zaskoczeniem. Ipilimumab w monoterapii pozwolił na uzyskanie najlepszych wyników leczenia, nieco gorsze wyniki odnotowano w ramieniu skojarzonym – ipilimumab i szczepionka gp100, i zdecydowanie gorsze w monoterapii gp100 (odsetek chorych przeżyjących 1 rok wyniósł odpowiednio: 45% vs 44% vs 25%, a 2 lata – 24% vs 22% vs 14%). Zwraca uwagę względnie niski odsetek odpowiedzi (10,9% vs 5,7% vs 1,5%), co zapewne wynika z mechanizmu działania leku. W analizie podgrup, gdzie uwzględniono wiek, płeć, wyjściowe stężenie LDH oraz cechę M i ewentualne wcześniejsze leczenie interleukiną-2, korzyść z zastosowania ipilimumabu wykazano w każdej podgrupie, co z drugiej strony powoduje, że nie zidentyfikowano żadnych klinicznych czynników predykcyjnych. Przysłowiową „łyżkę dziegieciu“ stanowi jednak toksyczność leku; odnotowano ponad 30% powikłań w stopniu 3-5 (skórnych, biegunek, autoimmunologicznych zapaleń wątroby), przy czym były one najczęściej związane z mechanizmem wzmożenia odpowiedzi immunologicznej nie tylko przeciwko czerniakowi. Ipilimumab wyznacza prawdopodobnie nową drogę w II linii leczenia czerniaków, jednak konieczne jest zwiększenie bezpieczeństwa stosowania tego leku.

Inne badania w czerniaku dotyczyły zastosowania leków antyangiogennych (*abstr. 8518-8521, 8526*), inhibitorów szlaku MAPK i KIT (*abstr. 8527*).

### Mięsaki tkanek miękkich – Piotr Rutkowski

Odkąd kilka lat temu mięsaki tkanek miękkich (MTM) zaczęły być traktowane jako zróżnicowana grupa nowotworów, liczba badań z zastosowaniem leczenia celowanego w poszczególnych typach MTM rośnie lawinowo. Wspomniany już w poprzednich rozdziałach szlak sygnałowy IGF jest niezwykle ważny również w MTM (*rhabdomyosarcoma*, mięsak Ewinga), przekazuje sygnały przeżycia i chroni komórkę przed śmiercią związaną z uszkodzeniami DNA. Ta „nieśmiertelność“ komórki jest związana także ze szlakiem mTOR i może być zniesiona przez zablokowanie tego szlaku. Wydawałoby się więc, że podwójna blokada – szlaku IGF i mTOR powinna być szczególnie skuteczna. Nie potwierdzają tego niestety wyniki tegorocznych badań (*abstr. 1000, 10001, 10002*; niskie odsetki i krótkotrwałe mediany odpowiedzi). Zaprezentowano jednak również bardziej obiecujące wyniki różnych terapii celowanych jak imatynib w guzie olbrzymiokomórkowym TM (*abstr. 10011, 10012*), sunitynib w *alveolar soft part sarcoma* (*abstr. 10014*), czy trabectedyna w mięsaku maziówki (*abstr. 10027*).

Odnotowano dużo badań w mięsaku podścieliska GIST, głównie dotyczących leczenia uzupełniającego oraz

leczenia postaci opornych na imatynib. Leczenie uzupełniające imatynibem jest obecnie zaakceptowane przez EMEA na podstawie badania rejestracyjnego ACOSOG Z9001, jednak nadal prowadzone są analizy czynników patologicznych i molekularnych w celu lepszej identyfikacji chorych odnoszących największą korzyść z takiego leczenia. Za niezależne czynniki ryzyka nawrotu uważa się obecnie wielkość i lokalizację guza (pozałożądkiwa rokuje gorzej) oraz indeks mitotyczny (*abstr. 1006*). Wśród niekorzystnych rokowniczo czynników molekularnych, wymienia się obecnie mutacje w eksonie 11, szczególnie delecję. Z drugiej strony chorzy z takim uszkodzeniem odnoszą największą korzyść z leczenia imatynibem. A zatem leczenie uzupełniające powinno obejmować chorych z grupy wysokiego ryzyka i najlepiej z mutacją w eksonie 11.

Toczą się również liczne badania w GIST opornym na imatynib i sunitynib. Przedmiotem badań są inhibitory różnych szlaków sygnałowych (IGF-1, PI3K, mTOR, MEK, BRAF) oraz markery molekularne dla tych nowych leków.

### Rak piersi – Jacek Jassem

Usunięcie pachowych węzłów chłonnych u chorych na wczesnego raka piersi bez klinicznych cech zajęcia tych węzłów (cecha cN0) przez wiele lat było standardowym postępowaniem. Ma ono znaczenie diagnostyczne (ocena zaawansowania), a także terapeutyczne, co wykazano w kilku badaniach III fazy (metaanaliza 6 badań opublikowana w 1999 r. w *Ann Surg Oncol* wykazała 5% korzyść w wieloletnich przeżyciach pod wpływem wykonanych limfadenektomii). Nie można jednak zapominać, że resekcja tkanki chłonnej i tłuszczowej dołu pachowego ma znaczne konsekwencje czynnościowe dla chorych. W badaniu NSABP B-32 porównano w dużej grupie chorych z cechą cN0 i z długoletnią obserwacją leczenie polegające na wykonaniu biopsji węzła wartowniczego lub pełnej limfadenektomii (*abstr. LBA505*). W badaniu u chorych z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego (SNB/+/-) wykonywano pachową limfadenektomię, a z ujemnym (SNB/-/-) – przydzielano losowo do jednego z dwóch ramion – wyłącznej SNB lub limfadenektomii. Nie wykazano różnic w czasie przeżycia w obu grupach chorych, odnotowano jednak wysoce znamienne różnice w zakresie występowania objawów niepożądanych (upośledzenie unoszenia ramienia, obrzęk ramienia, drętwienia i mrowienia ręki) na niekorzyść limfadenektomii. A zatem biopsja węzła wartowniczego u chorych z cechą cN0 powinna być wykonywana rutynowo, bowiem przy ujemnym wyniku tej biopsji rezygnacja z pachowej limfadenektomii nie pogarsza wyników leczenia, a znacząco zmniejsza ryzyko późnych powikłań. Pojawiają się również próby zaniechania takich zabiegów w grupie chorych z guzami cT1-cT2, z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego, co jest uzasadniane tym, że większość chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych otrzymuje obecnie uzupełniające leczenie systemowe, a chore leczone z zachowaniem piersi – także

radioterapię obejmującą dużą część pachy. W badaniu ACOSOG Z0011, po długoletniej obserwacji (mediana > 6 lat), nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie częstości wznów miejscowo-regionalnych oraz przeżyć całkowitych pomiędzy chorymi poddanymi i nie poddanymi limfadenektomii (*abstr. CRA506*). Hipoteza ta jest jednak dość kontrowersyjna i wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Korzyść z zastosowania bifosfonianów w leczeniu uzupełniającym pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym. W tym roku przedstawiono późne wyniki badania grupy austriackiej ABCSG-12, w którym porównano uzupełniające leczenie anastrozolem lub tamoksyfenem (oba leki w skojarzeniu z farmakologiczną supresją jajników) u chorych przed menopauzą oraz oceniono wpływ dodania kwasu zoledronowego (podawanego co 6 mies. przez 3 lata) do hormonoterapii (*abstr. 533*). W badaniu wykazano, że dodanie kwasu zoledronowego, oprócz zmniejszenia ryzyka powikłań kostnych, znamienne wydłuża czas przeżycia bez nawrotu (HR 0,676, p=0,008); w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia pojawia się trend do wydłużenia mediany (HR 0,665, p=0,094). Stwierdzono także, że w grupie chorych przed menopauzą tamoksyfen jest skuteczniejszy od anastrozolu (oba leki w skojarzeniu z farmakologiczną supresją jajników) w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia (HR 1,746, p=0,0163). U kobiet przed menopauzą, także z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, u których stwierdzono ekspresję receptorów steroidowych w guzie, wyłączna hormonoterapia pozwala uzyskać bardzo dobre wyniki leczenia (po 5 latach żyje 96% chorych). Nie należy jednak zapominać, że część chorych w badaniu otrzymała przedoperacyjną chemioterapię. Mechanizm korzystnego wpływu kwasu zoledronowego na wyniki leczenia wczesnego raka piersi nie jest dokładnie zdefiniowany. Być może ma to związek z wpływem kwasu zoledronowego na eliminację niekorzystnie rokujących rozsianych komórek raka (*disseminated tumor cells – DTC*), obecnych w szpiku niektórych chorych we wczesnych stadiach nowotworu (*abstr. 1002*), choć hipoteza ta wymaga potwierdzenia w badaniach z randomizacją.

Wspomniane badanie austriackie miało na tegorocznym ASCO jeszcze jedną odsłonę. Przeanalizowano wpływ indeksu masy ciała na efekty uzupełniającej hormonoterapii i wykazano, że nadwaga jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla leczenia anastrozolem (w skojarzeniu z kastracją farmakologiczną) we wspomnianej powyżej grupie chorych przed menopauzą (*abstr. 512*). Nie stwierdzono natomiast takiej zależności dla tamoksyfenu. Być może efekt ten jest związany ze zwiększoną ogólnoustrojową aromatyzacją u kobiet z nadwagą. Należy tutaj zaznaczyć, że stosowanie inhibitora aromatazy w skojarzeniu z supresją jajników u kobiet przed menopauzą jest nadal przedmiotem badań klinicznych. Wyników tego badania nie należy ekstrapolować na chore po menopauzie, bowiem w tej grupie nie jest znany wpływ indeksu masy ciała na wyniki leczenia inhibitorami aromatazy.

Od kilku lat publikowane są liczne prace na temat wpływu polimorfizmu genów na metabolizm leków, a co za tym idzie – na wyniki leczenia. Wielokrotnie analizowano wpływ polimorfizmu genu cytochromu CYP2D6 na metabolizm tamoksyfenu. Wyniki badań dotyczące tego zagadnienia są niejednoznaczne. Pojawiają się także badania translacyjne innych polimorfizmów, jednak wpływ różnych form genów związanych z metabolizmem tamoksyfenu nadal jest dyskusyjny (*abstr.* 510).

Trwają poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych, jednak w tym roku nie przedstawiono żadnych przełomowych doniesień. Być może niektóre z poczynionych obserwacji są wskazaniem do dalszych badań. Obecność mutacji genu *p53* jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, ale nie pozwala na wybór schematu chemioterapii (antracykliny lub taksoidy; *abstr.* LBA503). Rak bazalny, a także – oceniony na podstawie badania IHC – potrójnie ujemny, związany jest z wrażliwością na docetaksel i opornością na doksorubicynę (*abstr.* 502).

Spośród nowych leków prezentowanych na tegorocznym kongresie ASCO warto wymienić eribulinę, lek z nowej klasy preparatów przeciwnowotworowych – halichondryn. Eribulina jest nietaksoidowym inhibitorem mikrotubul i wykazuje silne działanie antyproliferacyjne, a w badaniach na zwierzętach charakteryzowała się znacznie mniejszą neurotoksycznością niż paklitaksel. W badaniu III fazy oceniającym skuteczność eribuliny u chorych na zaawansowanego raka piersi, uprzednio intensywnie leczonych (>3 linie), w porównaniu z dowolną systemową monoterapią, wykazano wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia pod wpływem badanego leku przy akceptowalnej toksyczności (13,1 vs 10,7 mies., badanie EMBRACE, *abstr.* CRA 1004). Wydłużenie mediany OS w kolejnej linii leczenia raka piersi jest obserwowane bardzo rzadko, wynik ten budzi więc duże zainteresowanie, niemniej jednak konieczne są dalsze badania nad określeniem miejsca eribuliny w leczeniu tego nowotworu.

Dużym rozczarowaniem okazują się leki antyangiogenne w raku piersi. Przedstawione 2 badania III fazy oceniające korzyść z dołączenia sunitynibu do chemioterapii 1. (kombinacja z docetakselem vs docetaksel, *abstr.* 1011) lub 2. linii (kombinacja z kapecytabiną vs kapecytabina, *abstr.* LBA1010) okazały się badaniami negatywnymi. Metaanaliza badań z udziałem bewacyzumabu wykazała brak skuteczności mierzonych czasem całkowitego przeżycia. Nadal nie udaje się wyodrębnić podgrup chorych o szczególnej wrażliwości na ten lek.

Kilka prac dotyczyło bardzo ciekawego i mającego praktyczne znaczenie zjawiska zmienności fenotypowej przerzutów, w porównaniu do ogniska pierwotnego. Biopsja ognisk przerzutowych raka nie jest obecnie postępowaniem rutynowym, wiadomo jednak z wcześniejszych badań, że nawrotowy rak piersi jest często biologicznie odmienny od ogniska pierwotnego, co wyraża się m.in. zmianą ekspresji receptorów steroidowych i HER2. W kilku przedstawionych pracach przeanalizowano (w sposób prospektywny lub retrospektywny) konwersję

receptorów w ogniskach przerzutowych (z dodatnich na ujemne i odwrotnie) i stwierdzono, że biopsja ogniska przerzutowego może w istotny sposób wpłynąć na zmianę sposobu leczenia (*abstr.* 1007 – 1009). We wspomnianych badaniach zaobserwowano m.in., że konwersja częściej dotyczy receptorów steroidowych niż HER2, częsta jest utrata receptora HER2 w nawrocie, a najrzadziej zmienność receptora obserwowana jest w guzach potrójnie ujemnych. Przyczyny tego zjawiska tkwią nie tylko w biologii guza (heterogenność nowotworu w obrębie guza, selekcja opornych klonów komórkowych pod wpływem leczenia hormonalnego lub trastuzumabu), ale mogą mieć związek z metodologią oznaczeń receptorów (mniejsze próbki z przerzutowego ogniska, różnice w sposobie i czasie utrwalania próbek – im więcej czasu upłynie od pobrania tkanki do jej utrwalenia, tym trudniej wykazać ekspresję receptorów). Podsumowując, ogniska nawrotu raka piersi wykazują istotną odmienność fenotypową, w porównaniu z pierwotnym ogniskiem i w przypadku nawrotu należy zawsze rozważyć wykonanie ponownej biopsji. Zagadnienie to powinno być oceniane w badaniach prospektywnych.

Dwie prace polskich autorów (Duchnowska i Niwińska) dostarczyły nowych danych na temat przerzutów do mózgu. W pierwszej z nich wykazano, że ilościowa ekspresja receptora HER2, oznaczona nowym testem diagnostycznym HERmark, ściśle koreluje z ryzykiem przerzutów do mózgu (silniej niż amplifikacja genu oznaczana metodą FISH, *abstr.* 1030), natomiast w drugiej, że systemowe leczenie po zakończeniu radioterapii na okolicę OUN w grupie chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu przynosi korzyść wszystkim chorym z fenotypem innym niż potrójnie ujemny (*abstr.* 1029).

### Nowotwory układu chłonnego – Renata Zaucha

Rośnie znaczenie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) w ziarnicy złośliwej. Metoda ta staje się niemal biologicznym markerem aktywności choroby i ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne. Ocena wczesnych (po 2 cyklach) wyników leczenia badaniem PET i podejmowanie decyzji odnośnie dalszego postępowania zależnie od tego wyniku, pozwoli być może na ograniczenie u wielu chorych intensywnej, toksycznej chemioterapii (*abstr.* 8006, analiza retrospektywna). Duże praktyczne znaczenie ma badanie przedstawione przez grupę włoską, oceniające losy chorych, u których uzyskano ujemny wynik badania PET po zakończeniu leczenia (*abstr.* 8058). Po 3 latach obserwacji u żadnego z takich chorych nie doszło do nawrotu, co sugeruje, że być może intensywne badania diagnostyczne w tej grupie nie są potrzebne.

Leczenie chłoniaków grudkowych w XX wieku było zagadnieniem nieco filozoficznym, bowiem stosowane metody leczenia nie wpływały na czas przeżycia chorych. Istotnym krokiem milowym było wprowadzenie do leczenia rituksymabu, który, dodany do chemioterapii CVP (lub CHOP), spowodował istotne wydłużenie życia chorych. Obecnie przedmiotem dyskusji pozostaje stosowanie rituksymabu w leczeniu podtrzymującym. W jednym

z badań wykazano, że podawanie tego leku przez 2 lata, u chorych, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) po skojarzonej indukcyjnej chemioimmunoterapii (CVP lub CHOP lub FCM z dodatkiem rituksymabu), znamienne poprawia wyniki leczenia (zarówno parametry odpowiedzi, jak i przeżycia – zwiększenie odsetka dwuletnich przeżyć wolnych od choroby z 66% do 82%; *abstr. 8006*). Wprawdzie postępowanie takie zwiększa ryzyko neutropenii, ale ogólnie nie pogarsza jakości życia. Niestety jest to leczenie niezwykle kosztowne. Nadal wiele zagadnień związanych z takim postępowaniem pozostaje przedmiotem dyskusji. Nie wiemy bowiem, jak często i jak długo stosować rituksymab, czy kontynuować go u chorych z progresją i wreszcie, jakie będą odległe wyniki takiego leczenia. Nadal przedmiotem kontrowersji pozostaje pytanie, czy rituksymab w leczeniu podtrzymującym jest skuteczniejszy niż zastosowany do reindukcji w nawrocie, brak jest bowiem badań prospektywnych porównujących te dwie metody postępowania.

### Nowotwory narządu rodnego – Aleksandra Łacko

Głównym tematem sesji dotyczących nowotworów narządu rodnego był rak jajnika. Od lat 90. XX wieku, kiedy to do soli platyny dołączono paklitaksel, wyniki leczenia tego nowotworu osiągnęły *plateau*. Być może wyniki te poprawi prowadzenie skutecznych badań przesiewowych. Rak jajnika to nowotwór źle rokujący, o bardzo niekorzystnej strukturze zachorowania, w około 3/4 przypadków rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym (stopień III/IV), w którym odsetek długoletnich przeżyć wynosi zaledwie 30%. Obecnie nie istnieją skuteczne badania przesiewowe. Wyłączne oznaczanie markera Ca125 jest metodą o niskiej czułości (w stopniu I/II wynosi ona nieco ponad 50%), czułość zwiększa się nieco po dołączeniu przezpochwowej ultrasonografii. Autorzy jednego z badań podjęli próbę optymalizacji badań przesiewowych, wykorzystując algorytm ROCA (*risk of ovarian cancer algorithm*). Algorytm ten jest metodą statystycznej analizy seryjnych pomiarów stężenia Ca125, na podstawie której kobiety są przydzielane do grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka (*abstr. 5003*). Zależnie od grupy ryzyka poszerza się diagnostykę (przezpochwowa ultrasonografia, ocena kliniczna, czy wreszcie zabieg chirurgiczny). Zaproponowana metoda wykazała wysoką specyficzność (99,7%), ale jej wartość powinna być potwierdzona na dużych grupach kobiet i tymczasem nie może ona być standardem badania przesiewowego.

Stale trwają próby poprawy wyników leczenia I linii poprzez dodanie nowego leku do znanego standardu: pochodne platyny+paklitaksel. W tym roku lekiem tym był bewacyzumab. W badaniu GOG 0218 wykazano, że dołączenie go do standardowej chemioterapii – karboplatyna i paklitaksel – pozwoliło na znamienne wydłużenie czasu do progresji (14,1 mies. dla chemioterapii z wydłużonym podawaniem bewacyzumabu vs 11,2 dla chemioterapii z krótkim podawaniem bewacyzumabu vs 10,3 mies. dla wyłącznej chemioterapii) i było zaskakująco dobrze tolerowane (*abstr. LBA1*). Nie wykazano żadnych różnic

w całkowitym przeżyciu. Badanie wzbudziło szereg kontrowersji metodologicznych, m.in. związanych ze zmianą pierwszorzędowego punktu końcowego w trakcie badania (z OS na PFS), z definicją progresji opartą na Ca125, czy też z brakiem analizy jakości życia, która jest niezwykle istotna w przypadku długotrwałego leczenia. Co ważne, jest to leczenie niezwykle kosztowne – koszt wydłużenia życia bez nawrotu o rok przy stosowaniu tego leczenia wynosi 230.000 \$. Badanie potwierdza aktywność i bezpieczeństwo tego leczenia skojarzonego, jednak nadal wiele kwestii związanych z leczeniem antyangiogennym (dobór chorych, czas trwania leczenia, mechanizmy oporności, postępowanie po progresji) pozostaje nierozwiązanych.

Liposomalna pegylowana doksorubicyna (podawana zamiast paklitakselu z intencją uniknięcia neurotoksyczności) w połączeniu z karboplatiną jest nie mniej aktywna w leczeniu I linii niż standardowy schemat TC, posiada odmienny profil toksyczności i może stanowić alternatywny schemat leczenia (*abstr. LBA 5033*). Próby poprawy skuteczności leczenia I linii poprzez jego konsolidację na razie nie przynoszą żadnych efektów. Badano już koncepcje wydłużenia 1. linii leczenia, podawania schematów pozbawionych krzyżowej oporności, stosowania chemioterapii dootrzewnowej, czy też leków biologicznych, ale żadne z tych badań, podobnie jak tegoroczne z zastosowaniem gemcytabiny (*abstr. LBA 5005*), nie przyniosło porawy wyników.

Inhibitory polimerazy-1 poli (ADP-rybozy) – PARP1 (*poly (ADP-ribose) polymerase-1*) to jeden z regulatorów naprawy uszkodzeń DNA. Były one szeroko omawiane podczas kongresu ASCO 2009 i znalazły się w ubiegłorocznym omówieniu. Są one aktywne w nowotworach z zaburzeniem procesów naprawczych, np. nowotworach z mutacją *BRCA1* i *BRCA2*. Raki jajnika spowodowane tymi mutacjami różnią się od nowotworów sporadycznych, są znacznie bardziej wrażliwe na leczenie pochodnymi platyny i lepiej rokują. Okazuje się jednak, że sporadyczne surowicze raki jajnika mogą się charakteryzować także zaburzeniami mechanizmów naprawczych i mieć podobny przebieg kliniczny. Pojawiło się zatem określenie BRCA-ness, oznaczające utratę lub zaburzenie funkcji innych genów, związanych ze szlakami przekazu sygnału BRCA-1 (np. metylacja *FANCF*, czy amplifikacja *EMSY*, *c-myc*, mutacja *p53*). Sporadyczne raki surowicze BRCA-ness cechuje wielokrotna odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny i wydłużone przeżycie; mogą one także być wrażliwe na inhibitory PARP, ale problemem jest identyfikacja takich chorych. Trwają próby stworzenia profili genowych, definiujących chorych dla leczenia inhibitorami PARP (*abstr. 5004*), a także badania dotyczące oporności na leki z tej grupy (m.in. poprzez powrót funkcji BRCA) oraz ewentualnej skuteczności ponownej chemioterapii pochodnymi platyny po progresji podczas leczenia inhibitorami PARP (*abstr. 5041*).

Skuteczność leczenia 2. linii zależy głównie od czasu, jaki upłynął od pierwszego leczenia solami platyny. Największy problem stanowią chore, u których progresja występuje w trakcie leczenia 1. linii (*refractory*) lub wkrótce – do 6 mies. – po jego zakończeniu (*resistant*).



Konwencjonalne schematy chemioterapii są nieskuteczne (odpowiedzi na ponowne leczenie pochodnymi platyny <10%, a na inne leki <20%), stąd liczne próby zastosowania nowych leków ukierunkowanych molekularnie, np. EC-145 (folan skoniugowany z cytostatykiem, lek dla którego celem jest receptor dla kwasu foliowego FR-alfa; nadekspresję FR-alfa stwierdza się w ok. 90% nowotworów jajnika; EC-145 łącząc się z receptorem FR-alfa dostarcza drogą endocytozy cytostatyki do komórki nowotworowej; *abstr. LBA 5012b*), AMG 386 (nowy lek antyangiogeny, skierowany przeciwko angiopoetynie 1. i 2.; *abstr. 5000*). Są to tymczasem badania II fazy, ale wyniki są obiecujące.

### Leczenie wspomagające – Renata Zaucha

Niemal corocznie ukazują się badania dotyczące wpływu aktywności fizycznej na jakość życia chorych w trakcie i po przebytych leczeniach onkologicznych. Jedną z takich form aktywności jest joga, co jest obecnie przedmiotem licznych badań klinicznych (w NIH aktualnie toczy się 35 badań prospektywnych, w tym 6 w zakresie onkologii, oceniających wpływ jogi na wyniki leczenia). Jak wykazała autorzy jednego z prezentowanych w tym roku badań ćwiczenia te korzystnie wpływają na jakość życia, zmniejszają zaburzenia snu i wyczerpanie, nie narażając chorych na żadne objawy niepożądane (*abstr. 9013*). Badanie ma niestety szereg ograniczeń, jak brak standaryzacji metody ćwiczeń, kojarzenie ich z postępowaniem farmakologicznym, czy możliwy efekt *placebo*.

Stosowanie preparatów pobudzających granulopozę wywołuje uogólnione bóle kostne. Naproksen podawany w celu zapobiegania tym dolegliwościom, zmniejsza natężenie bólu, ale nie działa u wszystkich chorych i nie likwiduje bólu całkowicie (*abstr. 9014*).

Prezentowano ciekawą metaanalizę dwóch badań porównujących zastosowanie kwasu zoledronowego i denozumabu (*abstr. 9015*). Denozumab, o którym wspominaliśmy już przed rokiem, to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko układowi RANK-RANKL – neutralizuje jego działanie i prowadzi do zahamowania tworzenia osteoklastów, a tym samym blokuje resorpcję kości. Pierwotnie zastosowany w leczeniu osteoporozy, lek ten jest obecnie intensywnie badany również w chorobach nowotworowych (dotąd w badaniach z denozumabem wzięło udział 11 000 chorych na raka i/lub osteoporozę). Dotychczasowe badania dowiodły, że denozumab zwiększa gęstość kości w osteoporozie, raku piersi i raku gruczołu krokowego oraz zmniejsza częstość powikłań kostnych w przerzutach i jest dobrze tolerowany. Cytowana metaanaliza wykazała, że denozumab wydłuża czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń kostnych u chorych na szpiczaka mnogiego i nowotwory lite z przerzutami do kości; ma zbliżony do kwasu zoledronowego profil objawów niepożądanych, ale przy jego stosowaniu nie ma konieczności monitorowania czynności nerek; stosowanie denozumabu nie zwiększa ryzyka zakażeń w badanej populacji, brak jednak danych na temat efektów odległych.

Aprepitant, antagonistą receptora neurokininy-1 (NK1A) jest najbardziej skutecznym lekiem, zapobiegającym opóźnionym nudnościom i wymiotom spowodowanym stosowaniem cisplatyny. Standardowo NK1A stosuje się doustnie 1 x dziennie przez 3 dni (125 mg, 80 mg, 80 mg) łącznie z deksametazonem i ondansetronem. Jak wykazano w jednym z prezentowanych badań, jednorazowa dawka (150 mg) fosaprepirantu, proleku dla aprepitantu, podana z deksametazonem i ondansetronem w 1. dniu chemioterapii skutecznie zapobiega nudnościom i wymiotom towarzyszącym leczeniu solami platyny (*abstr. 9021*).

W podsumowaniu tego wykładu poruszony został niezwykle ważny, a zwykle zaniedbywany temat kosztów leczenia. Przytoczono kilka obserwacji poczynionych w USA i Australii na temat informowania chorych o kosztach leczenia i terapiach nierefundowanych. W krajach tych terapię wysokokosztową są zwykle współfinansowane przez chorych. Ponad połowa amerykańskich onkologów nie porusza (lub robi to rzadko) tematu kosztów leczenia w rozmowach z chorymi, w Australii około 40% onkologów nie informuje chorych o lekach, które nie są refundowane. Około 90% chorych nie chce informacji o lekach nierefundowanych, które wydłużają przeżycie o 4-6 miesięcy. Dane te zebrano na podstawie badań ankietowych; w Polsce brak danych na ten temat.

### Nowotwory układu moczowego – Piotr Potemski

Tegoroczne doniesienia na temat raka pęcherza moczowego nie zmieniają standardów postępowania. Wprawdzie przedstawiono kilka badań III fazy dotyczących m.in. roli chemioradioterapii jako leczenia oszczędzającego narząd w raku pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (*abstr. 4517*), chemioterapii uzupełniającej leczenie operacyjne (*abstr. LBA 4518* – trójlekowy schemat cisplatyna + paklitaksel + gemcytabina), czy chemioterapii zaawansowanych postaci (*abstr. LBA 4519* – próby alternatywnego leczenia dla chorych nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną), jednak były one dość kontrowersyjne; kwestionowano aspekty metodologiczne, dobór chorych, czy wreszcie uzyskane wyniki.

Na tym tle ciekawie prezentuje się pochodzące z MD Anderson małe badanie retrospektywne, na temat przedoperacyjnej chemioterapii rzadkiej postaci raka pęcherza moczowego – raka drobnokomórkowego (DRPM, *abstr. 4566*). O rzadkości występowania tego nowotworu świadczy fakt, że w ciągu ćwierćwiecza w tym ogromnym centrum rozpoznano go jedynie u 175 chorych. 96 z nich podano cystektomię, z czego u połowy zastosowano indukcyjną chemioterapię. Uzyskane wyniki wskazują na znaczną korzyść w zakresie przeżycia w wyniku zastosowanej chemioterapii (mediana 83 mies. w grupie z chemioterapią poprzedzającą cystektomię vs 15,3 mies. w ramieniu z cystektomią i ew. chemioterapią uzupełniającą, odsetek 5-letnich przeżyć – odpowiednio 63% vs 14%).

Podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (T3b-T4) jest hormonoterapia. Znaczna część chorych otrzymuje dodat-

kowo napromienianie, choć jego rzeczywisty wpływ na przeżycie w tej grupie nie jest jasny. Przedstawione w tym roku badanie III fazy wykazało, że dodanie radioterapii do hormonoterapii w tej grupie chorych (T3b-T4, ew. T2 z wysokim poziomem PSA i wysokim stopniem wg Gleasona) pozwala w długoletniej obserwacji uzyskać 11% zysku w przeżyciach wolnych od choroby i 8% w przeżyciach całkowitych (*abstr. CRA 4504*).

Omawiany powyżej denozumab porównano z kwasem zoledronowym w zapobieganiu niekorzystnym zdarzeniom kostnym (należą tu złamania patologiczne, ucisk na rdzeń, konieczność zastosowania radioterapii lub leczenia operacyjnego, *skeletal-related events – SRE*) u chorych na raka gruczołu krokowego. Podobnie, jak w cytowanej powyżej metaanalizie, pod wpływem denozumabu uzyskano wydłużenie mediany czasu do pierwszego SRE (o 3,5 mies.), ale pozostało to bez wpływu na czas całkowitego przeżycia chorych (*abstr. LBA 4507*). Ponownie podkreślono, że w badaniu nie przeprowadzono analizy jakości życia, co w przypadku leczenia wspomagającego i paliatywnego jest poważnym uchybieniem. Wątpliwości może budzić też brak czynników predykcyjnych dla leczenia denozumabem, biorąc bowiem pod uwagę mechanizm działania leku, można przypuszczać, że jego skuteczność będzie zależna od metabolizmu kostnego i może wykazywać dużą zmienność u poszczególnych chorych.

W leczeniu zaawansowanego raka nerki coraz większą rolę odgrywają terapie ukierunkowane molekularnie, których skuteczność jest zależna od indywidualnych cech nowotworu. Nie dziwią zatem intensywne badania nad poszukiwaniem czynników predykcyjnych, choć zwykle są to, mające ograniczoną wartość, retrospektywne analizy podgrup z dużych badań randomizowanych (*abstr. 4631* – podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej jest nie tylko niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, ale może też być czynnikiem predykcyjnym dla leczenia temsyrolimusem, *abstr. 4520* – określone warianty genetyczne czynników HIF1, VEGFA czy VEGFR2 mogą być związane z odpowiedzią na leczenie pazopanibem, *abstr. 4524* – otyłość może być czynnikiem predykcyjnym dla leczenia antyangiogenne-go). Kojarzenie bewacyzumabu z temsyrolimusem nie przynosi korzyści, jedynie zwiększa toksyczność leczenia (*abstr. 4516* – 12,5% objawów niepożądanych w stopniu 4. i 3,4% zgonów z tym związanych).

Coraz więcej danych wskazuje, że u chorych na nasieniaki jądra w I stopniu klinicznego zaawansowania, poddanych orchidektomii, standardowym postępowaniem może być obserwacja (*abstr. 4531* – u chorych napromienianych pooperacyjnie wznowy występują rzadziej niż w grupie leczonej karboplatyną czy tylko obserwowanej – 0,8% vs 3,9% vs 14,3% – ale nie ma to wpływu na całkowite przeżycie; *abstr. 4535*; *abstr. 4537* i *4538* – przeżyta radioterapia uzupełniająca zwiększa ryzyko wtórnych nowotworów). Nie można jednak zapominać, że chorzy poddani wyłącznej obserwacji wymagają częstych badań kontrolnych z komputerową tomografią włącznie. Nadal nie wiadomo, czy wysokodawkowe leczenie poprawia losy

chorych na nowotowory zarodkowe jądra (*abstr. 4512, 4513*).

## Radioterapia – Monika Rucińska

Przedoperacyjna radioterapia w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy jest obecnie standardowym postępowaniem. Nadal jednak istnieje wiele kontrowersji na ten temat, m.in. dotyczących sposobu frakcjonowania, czasu trwania leczenia czy ewentualnego kojarzenia radioterapii z leczeniem systemowym i corocznie publikowane są badania dotyczące tych kwestii. Kolejne badanie, tym razem pochodzące z Australii, porównujące krótką i długą radioterapię przedoperacyjną nie wykazało różnic w zakresie odsetka wznów miejscowych i odległych, a także przeżyć całkowitych i wolnych od choroby w czasie 5 lat obserwacji (*abstr. 3509*). Nie wykazano także różnic w zakresie późnych powikłań. Nie oceniono natomiast jakości życia, ani częstości zachowania zwieraczy.

Przedoperacyjne napromienianie (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną) może mieć znaczenie także w leczeniu miejscowo zaawansowanych raków przełyku – pozwala na zwiększenie odsetka operacji R0 (92% vs 67%, pCR 32% w ramieniu z leczeniem przedoperacyjnym) oraz wydłużenie mediany całkowitego przeżycia (49 vs 26 mies., p=0,01). W badaniu tym zwracają uwagę wyjątkowo dobre wyniki leczenia uzyskane w obu ramionach, co prawdopodobnie było wynikiem szczególnie starannego doboru chorych. Odnoszenie tych wyników do całej populacji wymaga więc dużej ostrożności. Nie można bowiem zapominać, że skojarzona chemioradioterapia w raku przełyku jest leczeniem obciążonym znaczną toksycznością.

Toczy się szereg badań nad nowymi sposobami frakcjonowania radioterapii, które pozwoliły na skrócenie czasu leczenia, co z kolei zmniejszyłoby koszty i ułatwiło dostęp do aparatury. Przedstawione w tym roku badania dotyczące skrócenia radioterapii w raku piersi (*abstr. LBA517*), raku gruczołu krokowego (*abstr. 4633, 4634*) i nowotworach regionu głowy i szyi (*abstr. 5508*) wskazują, że krótsze napromienianie jest leczeniem skutecznym w zakresie kontroli miejscowej, a jednocześnie może być mniej toksyczne. Niewątpliwie przedstawione sposoby frakcjonowania są warte dalszych badań pod kątem ich wpływu na przeżycia i późnej toksyczności.

Od kilku lat pojawia się coraz więcej badań na temat leczenia chorych w starszym wieku. Na wielu dużych europejskich i światowych konferencjach pojawiają się specjalne sesje poświęcone tej grupie chorych. Dotyczy to głównie leczenia systemowego, ale także radioterapii. Na tegorocznym kongresie ASCO zaprezentowano kilka badań dotyczących tego zagadnienia. Wykazano m.in. że u starszych chorych (po 70. r.ż.) na raka piersi w I stopniu klinicznego zaawansowania (T1N0) i z ekspresją receptorów estrogenowych radioterapia uzupełniająca lumpektomię pozwala na znamienne zmniejszenie ilości wznów w obrębie gruczołu piersiowego (2% vs 9%, p=0,001), ale nie wpływa na ryzyko odległego nawrotu i całkowite przeżycie (*abstr. 507*). Autorzy badania podkreślili, że

korzystać z radioterapii w tej grupie chorych jest niewielka; średnio należy napromienić 15 chorych, by u jednej z nich uniknąć wznowy.

### Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

– Rafał Dziadziuszko

Przedstawiono bardzo ciekawe badanie dotyczące leczenia glejaka wielopostaciowego w populacji chorych po 60 r.ż. Wiek jest jednym z najsilniejszych niekorzystnych czynników rokowniczych w glejakach; starsi chorzy z trudem uzyskują półroczne przeżycie, zatem standardowa 6-tygodniowa radioterapia stanowi znaczną jego część. Poszukiwanie mniej obciążającej i krótszej metody leczenia wydaje się być zatem jak najbardziej uzasadnione. W trójramiennym badaniu skandynawskim, porównującym dwa sposoby wyłącznej radioterapii (60 Gy/30 fr vs 34 Gy/10 fr) oraz chemioterapię temozolomidem, wykazano, że wyłączna radioterapia w dawce 60 Gy nie jest metodą skuteczniejszą od pozostałych metod, jest związana z krótszym czasem przeżycia (6 mies. vs 7,5 mies. dla frakcjonowania 34 Gy/10 fr vs 8,3 mies. dla temozolamidu) i nie jest zalecana u chorych na glejaka wielopostaciowego w wieku powyżej 60 lat (*abstr. LBA 2002*). Jeszcze większe różnice zaobserwowano w podgrupie chorych po 70 r.ż. Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniu, zaplanowanym kilka lat temu, nie uwzględniono leczenia skojarzonego – radioterapia 60 Gy/30 fr z temozolomidem, które jest obecnie standardem leczenia. W grupie starszych chorych można rozważać wyłączną hypofrakcjonowaną radioterapię, brak jest jednak danych na temat kojarzenia tego sposobu frakcjonowania z temozolomidem.

Drugie z przedstawionych badań dotyczy rzadkiej choroby nowotworowej, podwyściółkowego gwiaździka olbrzymiokomórkowego, związanego ze stwardnieniem guzowatym (*abstr. 2004*). Stwardnienie guzowate jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, której towarzyszy szereg zaburzeń wielonarządowych (ze strony OUN, układu krążenia i oddychania). W patogenezie dominują dziedziczne mutacje, prowadzące m.in. do konstytucyjnej aktywacji białka mTOR. Białko mTOR hamuje translację i transkrypcję oraz kontroluje przekazywanie sygnału ścieżką Akt. Prekursorem inhibitorów kinazy mTOR jest antybiotyk makrolidowy, rapamycyna, odkryta w latach 60. XX wieku w wyniku badań nad bakteriami *Streptomyces hydroscopicus*, prowadzonych na Wyspach Wielkanocnych (Rapa Nui). Rapamycyna (zwana inaczej syrolimus) ma działanie immunosupresyjne i jest stosowana w transplantologii. Jej pochodne (ewerolimus, temsyrolimus) są intensywnie badane w onkologii i obecnie są już zarejestrowane w raku nerki, a także we wskazaniach nieonkologicznych, np. do powlekania stentów naczyniowych). Ewerolimus zastosowany w leczeniu podwyściółkowego gwiaździka olbrzymiokomórkowego spowodował znaczne zmniejszenie objętości guzów i częstości napadów padaczkowych, przy akceptowalnej toksyczności (infekcje układu oddechowego, zapalenia jamy ustnej). Badanie to nie tylko po raz pierwszy wykazuje skuteczność inhi-

bitora mTOR w leczeniu tego rzadkiego nowotworu, ale także jest przykładem racjonalnego, ukierunkowanego molekularnie leczenia, wynikającego z poznania biologii choroby.

### Miscellanea – Rafał Dziadziuszko

Badania wczesnych faz nie dają podstaw do zmiany standardów postępowania, zwykle więc umykają naszej uwadze. Czasami jednak pojawiają się interesujące nowe preparaty, które już w badaniach I czy II fazy budzą duże zainteresowanie. Przykładem może być badanie kliniczne I fazy oceniające skojarzenie dwóch nowych leków – ridaforolimusu i dalotuzumabu – w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory (*abstr. 3008*). Ridaforolimus, to analog wspomnianej wyżej rapamycyny, doustny inhibitor kinazy mTOR, natomiast dalotuzumab, to humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko receptorowi również opisanego powyżej IGF-1. Za kojarzeniem tych preparatów przemawiają dane z badań przedklinicznych, w których wykazano, że hamowanie białka mTOR powoduje aktywację białka Akt, kontrolowanego z kolei przez IGF-1R, stąd skojarzenie obu inhibitorów miałyby mieć silne działanie przeciwnowotworowe. W grupie intensywnie uprzednio leczonych chorych na różne nowotwory lite (mediana linii leczenia 4, zakres 1-17) ustalono maksymalne tolerowane dawki obu leków i uzyskano 36% odpowiedzi ocenianych na podstawie badań PET. Planowane są badania II fazy w raku piersi z zastosowaniem tej kombinacji leków.

W podsumowaniu przedstawiono bardzo ciekawe badanie na temat raportowania poważnych działań niepożądanych w doniesieniach obejmujących badania kliniczne III fazy, oceniających leki ukierunkowane molekularnie (*abstr. 6028*). Celem pracy było porównanie oceny poważnych niepożądanych działań terapii celowanych, pomiędzy kluczowymi publikacjami, a danymi z charakterystyk produktów leczniczych 12 leków zarejestrowanych przez FDA w latach 2008-2009. Wykazano, że publikowane dane z badań klinicznych III fazy z lekami ukierunkowanymi molekularnie mogą nie zawierać informacji o istotnych działaniach niepożądanych, również zagrażających życiu. W tej kwestii istotna jest ocena toksyczności leków, określona w okresie porejestracyjnym. Praca ta jest cenną przestrożą dla nas wszystkich, bowiem w dobie szybkiego rozwoju badań nad nowymi terapiami często popadamy w zachwyt nad celowanym mechanizmem działania tych leków i chętnie stosujemy je po krótkim okresie badań, nie czekając na odległe obserwacje. Coraz więcej doniesień świadczy jednak o tym, że leki te mają punkty uchwytu w komórkach zdrowych, ingerują bowiem w procesy życiowe niezbędne dla funkcjonowania każdej komórki. Z tym wiąże się ich toksyczność, o której zawsze należy pamiętać.

Do zobaczenia, na jubileuszowym, dziesiątym „Spotkaniu...“, które odbędzie się 1 i 2 lipca 2011 roku.

**Barbara Radecka**  
Opolskie Centrum Onkologii