

## Spotkanie po ASCO 2007

U progu wakacji, w dniach 6-7 lipca 2007 r., w Gdyni odbyło się w Trójmieście kolejne, szóste, „Spotkanie po ASCO”. Tegoroczna Konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) odbyła się w Chicago w dniach od 1 do 4 czerwca 2007 r.. Z uwagi na ogromną (i stale rosnącą, w tym roku do 34 tys.) liczbę uczestników, amerykańska konferencja w najbliższych latach będzie się odbywała tylko w tym mieście. Również nasze rodzime „Spotkanie”, po wcześniejszych zmiennych lokalizacjach, osiadło w Teatrze Muzycznym w Gdyni – miejscu dostojnym, ale i bardzo wygodnym. „Spotkanie po ASCO” wpisało się na stałe do kalendarza konferencji naukowych naszego środowiska i nawet wakacyjny termin nie wpływa niekorzystnie na liczbę uczestników. Ponadto wzorem tej konferencji powstały w Polsce inne spotkania, podsumowujące ważne europejskie i światowe kongresy naukowe, np.: ASH, konferencję w St. Gallen czy San Antonio. To wszystko podnosi poziom kształcenia podyplomowego naszego środowiska i pozwala polskim onkologom szybko poznawać najnowsze doniesienia.

Przedmiotem pierwszego wykładu tegorocznego „Spotkania po ASCO” była, jak w poprzednich latach, biologia molekularna. Wykłady prof. C. Szczylika mają zwykle swoistą formułę. Nie przedstawiają w sposób dosłowny konkretnych badań, ale najnowsze trendy w badaniach. I niewątpliwie w odniesieniu do tej dziedziny wiedzy taka formuła jest bardzo właściwa. Większość prezentowanych prac to badania podstawowe lub wczesne badania kliniczne, bez odniesienia do codziennej praktyki. Język biologii molekularnej rozwija się niezmiernie szybko, codziennie przybywa w nim nowych pojęć, przez co staje się on coraz bardziej hermetyczny i coraz trudniejszy dla klinicystów. W tym roku tematem przewodnim w wykładzie prof. Szczylika były microRNA – nowo poznane i opisane cząstki, które rewolucjonizują procesy odcodowywania informacji i przekazywania jej za pomocą białek. Są to niekodujące białek, endogenne, małe cząstki RNA, modulujące koekspresję genów i proces translacji białek. Opisano je po raz pierwszy jako *small temporal RNA* (stRNA), substancje regulujące rozwój *Caenorhabditis elegans*. Te łańcuchy nukleotydowe (liczące 21-25 nukleotydów) regulują negatywnie (a więc hamują) ekspresję genu na poziomie posttranskrypcyjnym. Pierwsze microRNA opisano około 10 lat temu i nazwano je *lin4* oraz *let7*. W następnych latach poznano ich znacznie więcej i obecnie większość microRNA roślin, rodaków i ludzkich jest już wyizolowana. Zaobserwowano, że są one bardzo dobrze chronione w procesie ewolucji. Niektóre z nich są aktywne tylko na pewnych etapach

rozwoju osobniczego, inne są obecne tylko w wybranych komórkach. Część z nich to microRNA zgrupowane w transkryptach (*clusters*), co może sugerować, że są one grupowo aktywizowane. Procesy transkrypcji i translacji informacji genowej przebiegają w komórce niezwykle dynamicznie, nawet najdokładniejszy model przestrzenny nie jest w stanie opisać ich realnie, bowiem niezwykle istotny jest czwarty wymiar, a więc czas. Stąd konieczność precyzyjnej regulacji tych procesów. Tu właśnie kluczową rolę odgrywają microRNA.

Drugi wykład – prof. M. Krzakowskiego – poświęcony był rakowi płuca. Jak co roku, dominowały prace dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Tocząca się od dłuższego czasu dyskusja nad zasadnością chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny u chorych na NDRP wyraźnie wskazuje na korzyść wynikającą z tego leczenia. Wprawdzie już metaanaliza z 1995 roku wykazała korzyść ze stosowania uzupełniającej chemioterapii, jednak wówczas różnica okazała się nieznamienista. Od tego czasu opublikowano wyniki kilku dużych badań (w większości z zastosowaniem leków trzeciej generacji), których wyniki były niejednoznaczne. Uważano więc, że nowa metaanaliza wyjaśni te wątpliwości. W ubiegłym roku podczas Kongresu ASCO przedstawiono wyniki metaanalizy LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*), obejmującej wyniki 5 dużych badań z ostatnich lat: ALPI, ANITA, BLT, IALT i JBR10 (abstr. 7008 z ASCO 2006). Metaanaliza LACE wykazała, że uzupełniająca chemioterapia, oparta na cisplatynie, wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych na NDRP (korzyść w przeżyciu 5-letnim – 4,2%) i czasu wolnego od nawrotu. Korzyść ta jest zależna od stopnia zaawansowania. Największa korzyść dotyczy chorych w stopniu II i III, natomiast chorzy w stopniu IB uzyskali minimalne wydłużenie przeżycia (to grupa stosunkowo niejednorodna, bowiem zaawansowanie T2 obejmuje m.in. chorych z naciekaniem opłucnej płucnej, niedodmą odcinkową i obturacyjnym zapaleniem części płuca). Żadnej korzyści z uzupełniającej chemioterapii nie wykazano u chorych w stopniu IA. W tym roku przedstawiono kilka prac analizujących indywidualne dane chorych z obu tych metaanaliz (m.in. abstr. 7552, 7521, 7553). Wykazano w nich m.in., że chorzy w wieku powyżej 65 lat odnoszą podobną korzyść z pooperacyjnej chemioterapii jak chorzy w młodszym wieku. Stwierdzono natomiast, że u chorych powyżej 65 r.ż. niższa jest intensywność dawki cisplatyny, wyższa toksyczność leczenia oraz odsetek zgonów z innych przyczyn. Wyszło zatem wniosek, że wiek nie jest sam w sobie przeciwwskazaniem do podjęcia pooperacyjnej

chemioterapii, należy jednak uwzględnić stan sprawności chorego i poważne choroby towarzyszące (schorzenia układu sercowo-naczyniowego, wątroby czy tkanki łącznej). Przedstawiono również ostateczne wyniki wieloośrodkowego badania randomizowanego II fazy (*abstr.* 7554), oceniającego wartość zastosowania w uzupełniającym leczeniu rekombinowanej szczepionki przeciwno MAGE-A3. Ekspresję tego antygeny stwierdza się u ok. 35% chorych na NDRP (przy dużym zróżnicowaniu geograficznym), a także w innych nowotworach (rak obszaru głowy i szyi – 19%, pęcherza moczowego – 35%, czerniak – 74%), przy czym cecha ta wiąże się z gorszym rokowaniem. Wykazano, że MAGE-A3, zastosowane w okresie pooperacyjnym, zmniejsza względne ryzyko nawrotu o 27%. W najbliższym czasie rozpocznie się badanie III fazy z zastosowaniem tej szczepionki. Nadal nie potwierdzono korzyści z zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej. Teoretycznie zaletą takiego postępowania jest możliwość zmniejszenia masy nowotworu, a tym samym wzrost odsetka całkowitej resekcji oraz wczesna kontrola mikroprzerzutów. Z drugiej strony leczenie to powoduje wzrost ryzyka powikłań (również śmiertelnych), a w przypadku chemiooporności nowotworu spada możliwość przeprowadzenia doszczętniej resekcji. Opublikowana w ubiegłym roku w *Lung Cancer* metaanaliza 5 badań wykazała względnie wysoki odsetek odpowiedzi (30-50%), z incydentalnie występującą całkowitą remisją oraz obniżenie stopnia zaawansowania u 20% chorych, jednak obserwowane po roku korzyści w przeżyciach, zanikają w dalszej (3- i 5-letniej) obserwacji. Brytyjskie badanie MRC LU22 (*abstr.* 7518) wykazało wprawdzie zmniejszenie zaawansowania u 31% chorych, jednak nie zaobserwowano żadnej korzyści w przeżyciach. Postuluje się prowadzenie badań z wykorzystaniem markerów molekularnych by dobór chorych na podstawie tzw. „podpisu genetycznego” (geny *DUS*, *MMD*, *STAT 1*, *ERBB*, *3 LCK*) pozwalał na ukierunkowane zastosowanie takiego leczenia. Standardem leczenia nieresekcyjnego NDRP w stopniu III pozostaje skojarzona chemioradioterapia (jednoczasowa lub sekwencyjna). Leczenie jednoczasowe, choć uważane za dające większą korzyść, budzi nadal kontrowersje z uwagi na wcześniejsze doniesienia o większej toksyczności (głównie ostrych zapaleń przelyku; metaanaliza COCHRANE 3 badań randomizowanych z 2004 r.). Najnowsze badania sugerują jednak, że toksyczność ta może być akceptowalna (*abstr.* 7701). Kwalifikując chorych do takiego postępowania warto natomiast uwzględnić, takie czynniki jak: wiek, wielkość objętości wydechowej jednosekundowej (FEV-1) oraz wyjściowe stężenie hemoglobiny (*abstr.* 7668). Przedstawiono także wyniki badania analizującego metody rutynowego leczenia nieresekcyjnych postaci NDRP w USA. Ankieta przeprowadzona przez ASTRO wśród 3800 radioterapeutów wykazała, że dominującym postępowaniem jest jednoczasowa chemioradioterapia (77%, vs 16% dla kojarzenia sekwencyjnego). Badanie to ujawniło również bardzo częste stosowanie konsolidującej chemioterapii, mimo że dotychczasowe badania kliniczne nie potwierdzają korzyści z takiego postępowania. Również

w tym roku przedstawiono 2 badania amerykańskie dotyczące tego zagadnienia – jedno z zastosowaniem konsolidującej chemioterapii docetaksemem (*abstr.* 7512) i drugie – oceniające konsolidację docetaksemem w skojarzeniu z długotrwałym podawaniem gefitinibu (*abstr.* 7513). Oba te badania dały negatywny wynik w odniesieniu do parametrów przeżycia (OS, PFS) i z tego powodu, po przeprowadzeniu wstępnej analizy, przerwano nabór przed osiągnięciem zaplanowanej wyjściowo liczby chorych. Konsolidacja budzi również wątpliwości w odniesieniu do leczenia paliatywnego. Jej założeniem jest lepsza kontrola objawów oraz opóźnienie progresji, jednak zwiększa ona ryzyko objawów niepożądanych. Wyniki badań z lat 2002-2006, a także tegorocznych (*abstr.* 7516) nie wykazują generalnie korzyści, choć obserwuje się niewielką poprawę przeżycia u chorych w dobrym stanie ogólnym. Przedłużone paliatywne leczenie NDRP dotyczy również coraz częściej terapii celowanych. Przedstawiono duże randomizowane badanie wieloośrodkowe (*abstr.* 7514), oceniające wartość bewacyzumabu dodanego (w dwóch różnych dawkach – 7,5 mg/kg m.c. i 15 mg/kg m.c.) do chemioterapii (cisplatyna + gemcytabina) i podawanego do progresji. W porównaniu do wyłącznej chemioterapii, wykazano w obu ramionach z bewacyzumabem śladowe (0,6 mies.) wydłużenie mediany czasu do progresji przy porównywalnej toksyczności. Z uwagi na krótki czas obserwacji nie oceniono całkowitego przeżycia. Podkreślono również, że przy doborze chorych do tego badania zastosowano dość rygorystyczne kryteria i wyłączono chorych z rakiem płaskonabłonkowym, w stopniu sprawności powyżej 1, a także z zaburzeniami krzepnięcia, co prawdopodobnie wpłynęło korzystnie na tolerancję tego leczenia. Wprawdzie żadna z analizowanych podgrup chorych nie odniosła wyraźniej większej korzyści, jednak u chorych powyżej 70. r.ż. obserwowano więcej działań niepożądanych. W leczeniu II linii NDRP brak wyraźnego postępu. Dostępne opcje leczenia systemowego (zarówno cytostatyki, jak i leki celowane) dają porównywalne wyniki w odniesieniu do parametrów odpowiedzi i przeżycia. Obecne badania ogniskują się raczej na ocenie, która terapia wykazuje lepszy profil tolerancji (*abstr.* 7509 – badanie, które wykazało lepszy profil tolerancji gefitinibu w porównaniu do docetakselu przy jednakowych parametrach przeżycia; *abstr.* 7511 – winflunina jako kolejna opcja terapeutyczna, o odmiennym, w porównaniu do docetakselu, profilu tolerancji; *abstr.* 7727 – porównanie dwóch dawek pemetreksetu). W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w ciągu ostatnich 30 lat, mimo wielu prób, nie odnotowano istotnego postępu. W tym roku w badaniu dotyczącym leczenia I linii choroby uogólnionej wykazano, że zastosowanie inhibitora topoizomerazy I – irinotekanu w połączeniu z karboplatiną związane jest z 40-dniową (!), chociaż znamiennej statystycznie (!) korzyścią w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do chemioterapii etopozyd+karboplatyna. Trudno uznać ten wynik za sukces. Istotne wydaje się natomiast zastosowanie elektrycznej radioterapii mózgu u chorych z uogólnionym nowotworem po remisji częściowej lub całkowitej, która pozwala

na prawie 2-krotne wydłużenie przeżycia (*abstr.* 4). Co ważne, korzyść uzyskuje się niskim kosztem przy niewielkiej toksyczności. Jako ciekawostkę (jednak niezwykle przydatną w codziennej praktyce klinicznej) należy odnotować wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego III fazy (*abstr.* 7525), oceniającego wartość preparatu AE-941 (wyciągu z chrząstki rekina), któremu przypisuje się właściwości antyangiogenne. Preparat ten, dodany do skojarzonego leczenia (chemioterapia indukcyjna, następnie chemioradioterapia) w miejscowo zaawansowanym (st. III) NDRP, nie przyniósł żadnej korzyści w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia.

Kolejny wykład – dr B. Utrackiej – dotyczył nowotworów narządu rodno, w tym przede wszystkim raka jajnika. Rozpoznawanie raka jajnika w późnych stadiach oraz złe wyniki leczenia skłaniają do ciągłych poszukiwań skutecznej metody badań przesiewowych. Jednak stosowane obecnie metody (oznaczanie stężenia Ca125, USG przezpochwowe) są niewystarczające i należy poszukiwać bardziej czułych markerów (*abstr.* 5510). Ponadto stwierdzono, że nie mają wartości badania przesiewowe stosowane na dużą skalę, jedynie w odniesieniu do chorych z grupy wysokiego ryzyka (nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2, rak piersi w wywiadzie, zespół Lynch, bezdzietność). Jak co roku, podkreślono ogromną rolę optymalnego postępowania chirurgicznego. Badanie amerykańskie z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Ctr* (*abstr.* 5530), wykazało, że poszerzenie zakresu operacji o nadbrzusze (rutynowa zmiana techniki operacyjnej, przeprowadzona w tym Centrum w styczniu 2001 r.) pozwoliło na zwiększenie maksymalnej cytoredukcji oraz korzyść w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego i wolnego od choroby. Jest to wprawdzie kontrola historyczna, jednak nie podważa faktu, że zakres chirurgii w jamie brzusznej ma zasadnicze znaczenie w leczeniu raka jajnika. 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. Prezentowane w tym roku badanie (*abstr.* 5531), w którym podanie przedoperacyjnej chemioterapii (TC) skutkowało znamienne wyższym odsetkiem radykalnych zabiegów operacyjnych, także nie wykazało wpływu takiego postępowania na przeżycie. Należy więc po raz kolejny podkreślić, że podstawą leczenia jest optymalna chirurgia i przedoperacyjna chemioterapia jej nie zastąpi. Autorzy badania ICON1 (*abstr.* 5509) przedstawili odległe efekty (średni okres obserwacji ponad 9 lat) chemioterapii uzupełniającej u chorych z wczesnym rakiem jajnika. Przeprowadzona analiza potwierdziła długotrwałą korzyść z takiego leczenia (9% zysk w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia – 73% vs 64% i 10% zysk w odniesieniu do czasu do nawrotu – 70% vs 60%). Korzyść ta dotyczy jednak tylko chorych z grupy wysokiego ryzyka (stadium IA G3, IB i IC G2/3 oraz rak jasnokomórkowy). Stosowanie leczenia konsolidującego w raku jajnika (*abstr.* 5505) – po 6 cyklach paklitakselu i karboplatyny obserwacja

lub dodatkowe 6 cykli paklitakselu – nie poprawia bezobjawowego i całkowitego przeżycia. Podobna sytuacja dotyczy zresztą innych nowotworów nabłonkowych (rak piersi, NDRP – na 12 badań randomizowanych – 10 badań negatywnych). Wzorem poprzednich lat przedstawiono kolejną metanalizę, dotyczącą leczenia ratunkowego (*abstr.* 5524). Po wspólnej ocenie 8 badań randomizowanych (6 III fazy i 2 II fazy) leczenie wielolekowe wydaje się być znamienne skuteczniejsze niż monolekowe, w odniesieniu do odsetka odpowiedzi oraz czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego. Trwają także badania z zastosowaniem nowych leków, w tym, głównie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny PLD (*abstr.* 5551 i 5506), a także nabpaklitakselu (*abstr.* 5525), canfosfamidu, pertuzumabu, trabectinu, gefinitibu, pazopanibu, ispinesibu i in. Są to jednak w większości badania II fazy i tymczasem nie jest możliwe wskazanie standardu w leczeniu nawrotów. Przedstawiono 2 interesujące badania, dotyczące uzupełniającego leczenia raka trzonu macicy. Skojarzona chemioradioterapia w porównaniu do wyłącznej radioterapii u chorych na wczesnego raka trzonu macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi pozwala na wydłużenie przeżycia (*abstr.* 5504), choć 27% chorych nie ukończyło zaplanowanej chemioterapii. Nadal nie ma natomiast dowodów, że pooperacyjna radioterapia przynosi korzyść chorym w I stopniu zaawansowania, z dobrym i pośrednim ryzykiem (*abstr.* 5504).

Doc. W. Ruka corocznie przypomina, że nadal nie uzyskano postępu w leczeniu czerniaka skóry. Coraz częściej mówi się jednak o tym, że czerniak, podobnie jak mięsaki tkanek miękkich (MTM), to niejednorodna grupa chorób. Bardzo ważny jest postęp w badaniach molekularnych, które w przyszłości mogą wskazać postacie czerniaków o odmiennej biologii i wrażliwości na leczenie. Przykładem może być badanie profilu genowego u 29 chorych na zaawansowanego czerniaka, w którym wyodrębniono 15 genów silnie związanych z rokowaniem (*abstr.* 8502). Na razie leczenie chorych oparte jest głównie na stopniu klinicznego zaawansowania. Kilka badań dotyczących leczenia uzupełniającego (*abstr.* 8504 – z pegylowanym interferonem alfa2, *abstr.* 8505 – z wydłużonym podawaniem interferonu alfa 2, czy *abstr.* 8508 – z zastosowaniem szczepionki MCV – *melanoma cell vaccine*) przyniosły negatywne wyniki. Preparatem często badanym u chorych na zaawansowanego czerniaka jest sorafenib, jednak jego rola jest niejednoznaczna (*abstr.* 8511 – dodanie sorafenibu do DTIC podnosi odsetek odpowiedzi oraz wydaje się wydłużać czas do progresji; *abstr.* 8510 – dodanie tego leku do chemioterapii paklitaksel+karboplatyna nie poprawia PFS) i wymaga dalszych badań. W leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM) wyraźnie odchodzi się od prowadzenia badań łączących różne typy mięsaków. Obecnie za bardziej wartościowe uważa się prace dotyczące pojedynczych typów MTM (*abstr.* 10002 – cotygodniowe podawanie paklitakselu w mięsaku naczyniopochodnym pozwala na uzyskanie ok. 50% odpowiedzi i *abstr.* 10003 – imatinib pozwala zahamować progresję w zaawansowanym struniaku). Dotyczy to również badań nad leczeniem uzupełniają-

cym, które, prowadzone w grupie różnych MTM, zwykle nie wykazują korzyści (*abstr. 10008*). Nadal intensywnie badane są drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) w leczeniu mięsaków podścieliska GIST. Analizowane są różne dawki i schematy podawania imatinibu (*abstr. 10004* – porównanie skuteczności dwóch dawek imatinibu w kontekście mutacji KIT w eksonie 9) i sunitinibu (*abstr. 10015* – ocena skuteczności w podawaniu ciągłym i przerywanym; *abstr. 10022* – korzyść z zastosowania sunitinibu u chorych opornych na imatinib), ale wyniki prezentowanych w tym roku badań nie wpływają na zmiany standardów.

Leczenie raka piersi było tematem co dziesiątego doniesienia na tegorocznej konferencji ASCO. Prof. J. Jassem przytoczył te najistotniejsze, dotyczące zarówno leczenia uzupełniającego, jak i paliatywnego, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia przerzutów do mózgu. Historia uzupełniającej hormonoterapii zatoczyła koło, o czym świadczy autorski podtytuł tej części wykładu – „Oda do tamoksyfenu”. Lek ten służy chorym na raka piersi już od półwiecza i jest niewątpliwie najstarszym lekiem celowanym. W dobie powodzi badań nad inhibitorami aromatazy, jego rola była czasem podważana. Obecnie obserwowany jest jednak prawdziwy powrót do tamoksyfenu, a jego celowany charakter w dobie badań molekularnych nabiera nowego wymiaru. Wiadomo, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne za ok. 20-40% różnic w metabolizmie leków i odpowiedzi na leki. Ponieważ 99,9% genomu jest identyczne u wszystkich ludzi, wspomniane różnice, podobnie jak wszystkie inne odmienności występujące u ludzi, związane są z polimorfizmem pozostałej części genomu. Zjawisko polimorfizmu genowego dotyczy także grupy genów związanych z cytochromem P450 i odpowiadających im enzymów, związanych z metabolizmem wielu leków i ksenobiotyków. Różne odmiany tych genów mogą decydować o stopniu odpowiedzi na tamoksyfen lub inhibitory aromatazy (*abstr. 502*), co jest wartością informacyjną, również w kontekście różnicy w cenie tych leków. Różnice w metabolizmie leku, związane z polimorfizmem genowym, wpływają też na profil tolerancji leku. Zaobserwowano między innymi, że „uderzenia gorąca” w trakcie leczenia tamoksyfenem są wskaźnikiem jego skuteczności, a ich brak może być związany ze złym rokowaniem (*abstr. 500*). Szczególnie istotne i mające ważne implikacje kliniczne odkrycie dotyczy hamowania funkcji cytochromu CYP2D6 przez leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI). Inhibitory CYP2D6, stosowane jako leki uspokajające lub przeciwdepresyjne, zmniejszają bowiem w różnym stopniu (silnie – paroksetyna i fluoksetyna, słabo – sertralina i citalopram) metabolizm i biodostępność tamoksyfenu, co istotnie obniża jego skuteczność. Powszechność stosowania leków z grupy SSRI spowodowała, że zgodnie z decyzją FDA z dn. 18.10.2006 informacja na ten temat musi być dołączona do ulotki o tamoksyfenie. Kolejnym czynnikiem modyfikującym odpowiedź na leczenie tamoksyfenem jest stężenie cykliny D1 – enzymu regulującego cykl komórkowy, którego ekspresja związana jest z krótszym czasem

przeżycia (*abstr. 523*). Korzyść ze stosowania taksoidów w leczeniu uzupełniającym raka piersi z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nie budzi obecnie wątpliwości. Toczy się jednak dyskusja, który z taksoidów (docetaksel czy paklitaksel) oraz jak podawany (1 x w tygodniu, czy co 3 tygodnie) przyniesie chorym większą korzyść (*abstr. 516 i 517*). Niewątpliwie podawanie taksoidów w leczeniu uzupełniającym jest szczególnie korzystne w grupie chorych bez ekspresji receptorów steroidowych i receptora HER2 (tzw. „triple negative”), a cotygodniowe podawanie paklitakselu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> wydaje się obecnie optymalnym uzupełnieniem leczenia według schematu AC. W miarę upowszechniania się trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym coraz ważniejsze staje się zagadnienie toksyczności kardiologicznej. Przedstawiono kolejne analizy znanych już badań NCCTG N9831 i NSABP B-31 (*abstr. 512 i 513*). Korzyść ze stosowania trastuzumabu w odniesieniu do czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego utrzymuje się również po dłuższym czasie. Skumulowane ryzyko niewydolności serca po 2 latach obserwacji osiąga wprawdzie *plateau*, ale jest nadal znacznie wyższe niż w grupie nie leczonej trastuzumabem. Za czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia niewydolności serca uważa się wiek chorej, współistniejącą chorobę nadciśnieniową, wysokość frakcji wyrzutowej lewej komory przed leczeniem uzupełniającym i po 4 cyklach AC (jej spadek o 15% w stosunku do wartości wyjściowej powinien wykluczać leczenie trastuzumabem). Należy jednak pamiętać, że w dotychczasowych badaniach klinicznych uczestniczyły wyłącznie chore bez przeciwwskazań kardiologicznych, leczenie było przerywane w momencie wystąpienia objawów kardiologicznych, a u około 20% chorych nie wykonano końcowej oceny kardiologicznej. Konieczne jest zatem ściśle przestrzeganie kryteriów doboru chorych do leczenia trastuzumabem oraz ocena indywidualnego ryzyka powikłań kardiologicznych i ściśle monitorowanie czynności serca u chorych otrzymujących trastuzumab w okresie pooperacyjnym. W leczeniu zaawansowanej choroby obiecujący może się okazać ixabepilon, przedstawiciel nowej klasy leków przeciwnowotworowych pochodzenia bakteryjnego, mniej podatny na zjawisko oporności wielolekowej i wykazujący w badaniach *in vivo* aktywność w liniach komórkowych opornych na paklitaksel. Dodanie tego leku do kapecytabiny w rozsiały raku piersi, opornym na antracykliny i taksoidy, podnosi 2,5-krotnie odsetek odpowiedzi oraz znamienne wydłuża czas do progresji, ale kosztem wyższej mieloi i neurotoksyczności (*abstr. 1006*). Nie słabnie zainteresowanie lapatinibem, doustnym niskocząsteczkowym inhibitorem receptorów HER2 i HER1, działającym na poziomie wewnątrzkomórkowym. Uaktualnione wyniki ubiegłorocznego badania z zastosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z lapatinibem lub w monoterapii, wskazują na utrzymującą się korzyść z dodania tego leku w odniesieniu do czasu do progresji oraz zmniejszenia częstości przerzutów do OUN (*abstr. 1035*). Analizy danych z tego badania obejmą między innymi ocenę profilu genowego chorych. Trwają również badania z zastosowaniem lapatinibu w połączeniu z innymi cytostatykami (np. z paklitak-

selem – *abstr. 1011*). Duże zainteresowanie budzi ostatnio rozsiew raka piersi do OUN. Znanymi czynnikami ryzyka takiego rozsiewu jest młody wiek chorej, brak receptorów steroidowych oraz nadekspresja receptora lub amplifikacja genu *HER2*. Zwraca się przy tym uwagę, że duża część przerzutów do OUN przebiega bezobjawowo, a ich wykrywalność u chorych z rozsianym rakiem piersi można zwiększyć przez wykonywanie badań obrazowych. Zastosowanie radioterapii u chorych z bezobjawowymi przerzutami do OUN może zmniejszyć związane z nimi ryzyko zgonu, ale nie wpływa na wydłużenie przeżycia (praca polskich autorów z CO-I w Warszawie, *abstr. 1012*).

Tematem drugiego wykładu prof. C. Szczylika był rak nerki. Mało charakterystyczne objawy kliniczne powodują, że nowotwór ten jest rozpoznawany późno. Znaczna część chorych (ok. 30% w USA i ok. 50-70% w Polsce) trafia do lekarza w stadium rozsiewu, w którym rokowanie jest złe – średnie przeżycie nie przekracza roku, a tylko ok. 10% chorych przeżywa 2 lata. Brak jest natomiast uznanych metod leczenia rozsianego raka nerki. Pierwszą metodą, nieco skuteczniejszą od *placebo* była immunoterapia (interferon alfa i interleukina 2). Obecnie intensywnie badane są leki nowej generacji – hamujące angiogenezę i proliferację. Wykazują one znaczną aktywność w leczeniu zaawansowanego raka nerki, nadal jednak uzyskiwane przeżycia są dramatycznie krótkie. Sorafenib, doustny inhibitor kinaz tyrozynowych VEGFR-2 i PDGFR-beta, hamujący proliferację i angiogenezę, jest lekiem o podobnej skuteczności, jak INFalfa (porównywalne mediany czasu do progresji), ale wykazuje lepszy profil tolerancji (*abstr. 5025*). Ocena odpowiedzi na leczenie sorafenibem na podstawie klasycznych kryteriów jest trudna z uwagi na towarzyszącą martwicę. Zjawisko to dotyczy zresztą również innych leków z tej grupy, stosowanych w różnych nowotworach i wynika z ich mechanizmu działania. W tym przypadku szczególnie istotna jest zatem ocena parametrów przeżycia. Spośród nowych leków warto wspomnieć o wielopotentnych inhibitorach VEGFR – pazopanib (*abstr. 5031*), aksytinib (*abstr. 5032*), czy AZD 2171 (*abstr. 3560*). Przewodzone są również badania oceniające skuteczność kombinacji leków celowanych – bewacyzumabu z interferonem, w porównaniu do wyłącznego stosowania interferonu (*abstr. 3*, wyraźne wydłużenie czasu do progresji w ramieniu skojarzonym, szczególnie w grupie o średnim i dobrym rokowaniu wg kryteriów Motzera), bewacyzumabu z sorafenibem (*abstr. 3524*, bez korzyści klinicznej), CCI-779 z bawacyzumabem (*abstr. 5034*), czy sunitinibu z gefinitibem (*abstr. 5097*). Są to jednak zaledwie badania I i II fazy.

Dr R. Dziadziuszko przedstawił doniesienia dotyczące leczenia nowotworów układu moczowego. Trwają badania oceniające skuteczność hormonoterapii przerywanej, w porównaniu do ciągłej, w zaawansowanym raku stercza. W tym roku zaprezentowano kolejne badanie wskazujące, że leczenie przerywane jest równie skuteczne w odniesieniu do parametrów przeżycia (PFS i OS), a równocześnie lepiej tolerowane i znacznie tańsze niż leczenie ciągłe (*abstr. 5015*). Natomiast

porównanie w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy 3-letniej i 6-miesięcznej hormonoterapii ablastycznej w skojarzeniu z radykalnym napromienianiem miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego wykazało, że dłuższe leczenie wiąże się ze znamienne dłuższym czasem przeżycia, czasem wolnym od progresji klinicznej i biochemicznej (*abstr. 5014*). Badania nad satraplatyną – nową doustną pochodną platyny, która wykazała obiecującą aktywność przeciwnowotworową – wkroczyły w III fazę. Lek ten w połączeniu z prednizolonem okazał się skuteczniejszy niż wyłączne stosowanie prednizolonu w zakresie odsetka odpowiedzi, czasu do progresji i progresji bólowej, przy dobrej tolerancji (*abstr. 5018*). Z uwagi na krótki czas obserwacji nie oceniono jednak jeszcze czasu przeżycia. Bleomycyna, istotny składnik chemioterapii stosowanej u chorych na nienasieniaki jądra, jest lekiem inaktywowanym przez swoistą hydrolizę (BLMH). Uwarunkowana genetycznie i związana z polimorfizmem wysoka aktywność enzymatyczna BLMH powoduje zmniejszenie aktywności leku. Wspomniany polimorfizm genu kodującego BLMH występuje u ok. 10% chorych na nienasieniaki jądra i jest związany z wyższym odsetkiem pierwotnej oporności i wczesnych nawrotów oraz krótszym czasem przeżycia chorych, otrzymujących chemioterapię zawierającą bleomycynę (*abstr. 5022*). Dodanie paklitakselu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 8. do klasycznego schematu cisplatyna + gemcytabina w I linii leczenia zaawansowanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych pozwala na uzyskanie znamienne wyższego odsetka odpowiedzi, nie wpływa jednak na wydłużenie przeżycia i powoduje większą mielotoksyczność (*abstr. 5030*).

Wykład dotyczący nowotworów głowy i szyi przedstawiła dr M. Rucińska. Najciekawsze doniesienia, dotyczące leczenia wznów miejscowych i/lub przerzutów odległych, związane były z zastosowaniem terapii celowanych. Obecnie w leczeniu choroby nawrotowej wykorzystywane są metody chirurgiczne, powtórna radioterapia, paliatywna chemioterapia oraz szeroko rozumiane leczenie objawowe. Wyniki są jednak niezadowolające; mediana czasu przeżycia wynosi 6-8 miesięcy, czasu wolnego od progresji ok. 2 miesiące, a przeżycie 1-roczone jest udziałem zaledwie 35% chorych. Od kilku lat ukazują się doniesienia o zastosowaniu terapii celowanych w tej grupie chorych, jednak dotychczasowe wyniki badań nie wykazywały poprawy przeżycia (cetuksymab pozwalał na uzyskanie 30-46% odpowiedzi, ale mediana czasu przeżycia wynosiła ok. 6-9 miesięcy, natomiast erlotynib w monoterapii dawał tylko 4-6% odpowiedzi, przy porównywalnym przeżyciu). W tym roku bardzo szeroko dyskutowane było, prezentowane w sesji ustnej, randomizowane badanie III fazy, oceniające wartość cetuksymabu dodanego do klasycznej chemioterapii, opartej na pochodnych platyny (*abstr. 6091*). Uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia (mediana 10,1 miesiąca w porównaniu do 7,4 miesiąca w ramieniu z wyłączną chemioterapią). Jest to pierwsze badanie od ponad 20 lat, w którym wykazano tak dużą korzyść, przy porównywalnej toksyczności. Nie przedstawiono jednak jeszcze analizy jakości życia. Również połą-

czeniu cetuksymabu z taksoidami pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi (OR 60%, CR 24%), przy akceptowalnej toksyczności (*abstr. 6012*), konieczne jest jednak badanie III fazy. Podobnie wysoki odsetek odpowiedzi (RR 66%), a także korzyść w zakresie przeżycia (mediana OS 11 miesięcy, PFS 6 miesięcy), uzyskano łącząc taksoidy z innym lekiem celowanym – erlotynibem (*abstr. 6013*). Jest to wynik o tyle zaskakujący, że erlotynib w monoterapii pozwala na uzyskanie jedynie 4-6% obiektywnych odpowiedzi, stąd podkreśla się konieczność przeprowadzenia badań III fazy. Leczenie postaci miejscowo zaawansowanych (ok. 65% wszystkich przypadków) nadal nie przynosi zadowalających efektów. Poprawy wyników od dawna upatruje się w kojarzeniu chemioterapii i napromieniania (głównie w sposób jednoczasowy). Postępowanie takie ma na celu poprawę kontroli miejscowej, wydłużenie czasu do progresji, zmniejszenie częstości występowania przerzutów odległych i wydłużenie przeżyć całkowitych. Odbywa się to jednak zwykle kosztem znacznie większej toksyczności. W badaniu III fazy (*abstr. 6030*) dodanie cisplatyny w dawkach cotygodniowych do klasycznie dawkowanej radioterapii pozwoliło uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i poprawę przeżyć całkowitych – 3-letnie przeżycie 62% w ramieniu skojarzonym i 42% w ramieniu z wyłączną radioterapią – ale za cenę dwukrotnie wyższej toksyczności. W badaniu II fazy (*abstr. 6014*) indukcyjna chemioterapia, zawierająca cisplatynę i docetaksel, z późniejszą chemioradioterapią pozwoliła uzyskać wysoki (72%) odsetek 2-letnich przeżyć, jednak kosztem bardzo wysokiej toksyczności (68% chorych nie ukończyło zaplanowanego leczenia). Szczególne wyzwanie stanowi leczenie raka krtani, gdzie celem jest nie tylko wydłużenie przeżycia i poprawa kontroli miejscowej, ale również zachowanie narządu mowy. W badaniu III fazy (*abstr. 6016*), porównującym dwa sposoby kojarzenia chemioterapii z napromienianiem (sekwencyjne i naprzemienne), nie wykazano różnicy w zakresie przeżycia z zachowaną krtanią, a także całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby. Przedstawiono też badanie oceniające wpływ zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na wyniki leczenia raków ustnej części gardła (*abstr. 6000*). Obecność wspomnianego wirusa stwierdza się w około 60% przypadków tych raków, a w grupie chorych z zakażeniem uzyskano wyższy odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych i wolnych od choroby. Badacze stawiają zatem pytanie, czy zakażenie HPV wiąże się z lepszym rokowaniem? Czy należy uwzględnić tę cechę przy konstruowaniu badań klinicznych i ich interpretacji?

Doniesienia na temat nowotworów przewodu pokarmowego przedstawiła, jak co roku, dr M. Wełnicka-Jaśkiewicz. Na tegorocznym ASCO prezentowano ok. 230 prac na ten temat, z czego połowa dotyczyła raka okrężnicy i odbytnicy. Spośród prac dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego na uwagę zasługuje doniesienie prezentowane na sesji plenarnej, dotyczące pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC). Jest to nowotwór występujący w Europie i USA rzadko. We wczesnych stadiach podstawową metodą leczenia jest chirurgia,

jednak większość przypadków rozpoznaje się w stadiach zaawansowanych, w których brak skutecznych metod leczenia. Sorafenib, doustny inhibitor kinazy tyrozynowej, o aktywności antyangiogennej i proapoptotycznej okazał się w badaniach II fazy lekiem aktywnym i obiecującym w leczeniu zaawansowanych postaci HCC. W badaniu III fazy (SHARP) wykazano, że w porównaniu do *placebo* – lek ten znamienne wydłuża przeżycie (10,7 vs 7,9 miesiąca) oraz czas do progresji (*abstr. LBA 1*). Kojarzenie chemioterapii gemcytabiną z przeciwciałami (cetuksymab – *abstr. 4509* i bewacyzumab – *abstr. 4508*) nie wpływa na wydłużenie przeżycia chorych na zaawansowanego raka trzustki. W leczeniu wczesnych postaci raka żołądka i dolnego odcinka przełyku standardem pozostaje leczenie operacyjne, jednak jego niezadowalające wyniki zmuszają do poszukiwania optymalnej metody postępowania uzupełniającego i przedoperacyjnego. Przedstawiono metaanalizę 9 badań randomizowanych i wykazano, że przedoperacyjna chemioterapia, stosowana w zaawansowanych, ale operacyjnych postaciach raka żołądka i przełyku, poprawia wyniki leczenia, zwiększając odsetek radykalnych zabiegów operacyjnych, przeżyć wolnych od choroby i przeżyć całkowitych (niezależnie od typu histologicznego), bez zwiększenia pooperacyjnej śmiertelności i powikłań (*abstr. 4512*). Nie wiadomo jednak na razie, czy dodanie radioterapii do przedoperacyjnej chemioterapii da dodatkową korzyść, choć istnieje trend w kierunku poprawy przeżyć (*abstr. 4511*). W metaanalizie ACCENT (*Adjuvant Colon Cancer Endpoint Group*) przeanalizowano dane pochodzące z 18 badań klinicznych, obejmujących ponad 20 tys. chorych w stopniu II i III raka okrężnicy, otrzymujących uzupełniające leczenie z 5-fluorouracylem (*abstr. 4008 i 4009*). Wykazano, że leczenie to zwiększa prawdopodobieństwo przeżyć wolnych od choroby, szczególnie w pierwszych dwóch latach obserwacji, co przekłada się na długotrwałą korzyść w odniesieniu do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia. Ryzyko nawrotu po 5 latach wynosi <1,5%/rok, a po 8 latach <0,5%/rok, jest więc minimalne, co pozwala na ograniczenie kontroli po 5 latach. Istotnymi czynnikami, wpływającymi na przeżycie chorych z nawrotem raka okrężnicy, jest czas od randomizacji do nawrotu oraz wyjściowy stopień zaawansowania. Chorzy z nawrotem po uzupełniającej chemioterapii mają znamienne gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali chemioterapii. Wykazano również, że przeżycia chorych po roku 2000 są znacząco lepsze niż leczonych w latach 1987-1999. Przedstawiono uaktualnione dane z badania MOSAIC, oceniającego wartość uzupełniającej chemioterapii FOLFOX4 (*abstr. 4007*). Po 6 latach obserwacji na stałym poziomie utrzymuje się korzyść w zakresie czasu wolnego od choroby; uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia u chorych w stopniu III, a także trend do wydłużenia przeżycia bezobjawowego w stopniu II z czynnikami wysokiego ryzyka. Istotnym powikłaniem związanym ze stosowaniem tego leku jest polineuropatia obwodowa. Obecnie wydaje się, że dla chorych w stopniu II i III, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, wskazana jest chemioterapia z oksaliplatyną (rejestracja FDA

dotyczy tylko III stopnia), natomiast chorzy w stopniu II bez czynników wysokiego ryzyka nie powinni być leczeni uzupełniająco lub otrzymywać monochemioterapię 5-fluorouracyłem. W leczeniu zaawansowanej choroby lekami o udowodnionej skuteczności pozostają 5-fluorouracyl, irinotekan i oksaliplatyna oraz bewacyzumab i cetuksymab. Wykazano, że bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX oraz cetuksymab dodany do FOLFIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego powodują wydłużenie czasu do progresji, szczególnie wśród chorych z przerzutami do wątroby (*abstr. 4000 i 4028*), wyższy współczynnik odpowiedzi na leczenie i wyższy odsetek radykalnych resekcji (cetuksymab).

Kilka ciekawych doniesień dotyczących radioterapii przedstawiła dr M. Rucińska. Moteksafin, pochodna porfiry, selektywnie wychwytywana przez komórki nowotworowe, ma zdolność indukowania apoptozy i zwiększa wrażliwość komórek na radioterapię. Przedstawiono analizę 2 badań III fazy (łącznie ponad 800 chorych), dotyczących napromieniania chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca (*abstr. 2010*). Wykazano, że moteksafin wydłuża czas do progresji objawów neurologicznych (z 9,0 do 15,4 miesięcy), wydłuża czas do progresji zaburzeń poznawczych i nie zwiększa toksyczności radioterapii. Badacze brytyjscy wykazali w randomizowanym badaniu III fazy, że hypofrakcjonowane napromienianie pooperacyjne kobiet z wczesnym rakiem piersi, w porównaniu do klasycznego frakcjonowania, nie zmienia odsetka wznów miejscowych, nie pogarsza efektu kosmetycznego i jakości życia, skracca natomiast czas leczenia (*abstr. LBA 518*). Dyskusyjna jest rola radioterapii u starszych chorych, leczonych oszczędzająco w I stopniu klinicznego zaawansowania. Wydaje się, że chore w podeszłym wieku (powyżej 84 r.ż) nie odnoszą korzyści z tego dodatkowego leczenia (*abstr. 9034*). Jest to jednak tylko analiza populacyjna, przeprowadzona na podstawie danych z *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)*. Badanie metodą pozytronowej emisyjnej tomografii, zastosowane w ocenie zaawansowania nowotworu w NDRP i planowaniu radioterapii pozwala na bardziej precyzyjne określenie (głównie zmniejszenie) objętości wymagającej napromieniania (*abstr. 7532*).

Dr R. Zaucha przedstawiła najważniejsze doniesienia dotyczące leczenia nowotworów układu chłonnego oraz leczenia wspomagającego. W sesjach poświęconych leczeniu chłoniaków dominowały badania związane z zastosowaniem rituksymabu. Dodanie tego leku do pierwszorazowej chemioterapii chłoniaków grudkowych znamienne zwiększa odsetek bezobjawowych przeżyć 3-letnich w grupie chorych z pośrednim i wysokim stopniem ryzyka według FLIPI (*abstr. 8008*). Przedstawiono także uaktualnione (po 7 latach obserwacji) dane z badania GELA – prospektywnego randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego wpływ rituksymabu na wyniki leczenia starszych chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Wykazano, że w grupie chorych w wieku 60-80 lat (mediana 69 lat) zastosowanie rituksymabu znamienne zwiększa odsetek 7-letnich

przeżyć całkowitych i bezobjawowych, a chorzy w wieku powyżej 60 lat z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka powinni być leczeni tak, jak chorzy młodsi (*abstr. 8009*). Te badania potwierdzają niewątpliwie wartość rituksymabu w leczeniu pierwszej linii, natomiast wątpliwości budzi nadal leczenie podtrzymujące w tej grupie wiekowej. Wydaje się, że korzyść z leczenia podtrzymującego dotyczy tylko chorych, którzy nie otrzymywali tego leku w pierwszej linii leczenia i tylko w odniesieniu do przeżycia bezobjawowego, a nie całkowitego (*abstr. 8011*). *Denileukin diffitox (Dd)* jest genetycznie zmodyfikowanym białkiem, stanowiącym połączenie enzymatycznie aktywnej domeny toksyny dyfterytu oraz sekwencji interleukiny 2 (IL-2). W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazano, że preparat ten jest aktywny w leczeniu nawrotowych opornych chłoniaków T-komórkowych skóry z ekspresją receptora CD25 (*abstr. 8026*). Po 10 latach obserwacji utrzymuje się korzyść ze stosowania wysokodawkowego schematu BEACOPP w zaawansowanych postaciach ziarnicy złośliwej (*abstr. LBA 8015*). Pozwala on na uzyskanie o 11% wyższego odsetka przeżyć 10-letnich, nie zwiększając odsetka nowotworów wtórnych. Schemat ten wymaga jednak stosowania pierwotnej profilaktyki czynnikami wzrostu.

Zmęczenie to najczęstszy objaw ogólny, towarzyszący chorobie nowotworowej. Często przez lekarzy lekceważony, uważany za nieunikniony i nie poddający się leczeniu. Jedną z tegorocznych sesji na Konferencji ASCO poświęcono temu zagadnieniu. Przedstawiono 4 badania poświęcone leczeniu zmęczenia, jednak wszystkie okazały się negatywne. Zastosowanie żeńszenu w wysokich dawkach przynosi bardzo niewielką poprawę (*abstr. 9001*), a donazepilu – brak efektu (*abstr. 9003*). Podawanie modafinilu (doustny środek zmniejszający uczucie zmęczenia i poprawiający zdolność koncentracji, stosowany w dawce 200 mg/d w narkolepsji) przyniosło korzyść w zakresie funkcji poznawczych, jednak ocena tego parametru budzi wiele wątpliwości, ponieważ badanie przeprowadzono na niereprezentatywnej grupie chorych. Negatywne było również badanie III fazy z udziałem sertraliny jako leku na zmęczenie (*abstr. 9002*). Badanie zakończono przed włączeniem planowanej ilości chorych, ponieważ wstępna analiza wykazała krótsze przeżycie w ramieniu z sertralina. Leki przeciwdepresyjne są często nadużywane w celu poprawy nastroju i ogólnego samopoczucia, a także zniesienia zmęczenia, jednak nie należy rozszerzać wskazań do ich stosowania poza kliniczną depresję. W miarę rozszerzania wskazań do stosowania terapii skierowanych przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) rośnie problem powikłań skórnych. Występują one u ok. 60-75% chorych, przy czym wydaje się, że nasilenie zmian koreluje z odpowiedzią na leczenie. W leczeniu objawowym stosuje się steroidy, leki antyhistaminowe i immunosupresyjne oraz antybiotyki, jednak efekty są ogólnie złe. Zastosowanie tertacyklin w dawce 2 x 500 mg doustnie nie zapobiega wystąpieniu wysypki po inhibitorach EGFR, ale zmniejsza nasilenie zmian (*abstr. 9005*). Z kolei steroidy i cyklosporyna A mogą nasilać wysypkę wywołaną stosowaniem

erlotynibu, podczas, gdy witamina K3 wykazuje efekt ochronny (*abstr. 9124*). Brak jest skutecznego leczenia łagodzącego w zespole ręka-stopa (*ang. HFS*), towarzyszącego głównie leczeniu kapecytabiną, ale w mniejszym stopniu także 5-fluorouracyłem, docetakselem czy cytarabiną. Próby zastosowania pirydoksyny nie przynoszą korzyści (*abstr. 9007*). Obecnie jedynym uznanym sposobem postępowania jest zmniejszenie dawki cytostatyku. Wykazano natomiast ochronne działanie witaminy E w zapobieganiu polineuropatii obwodowej u chorych leczonych cisplatyną (*abstr. 9114* – pierwsze badanie randomizowane dotyczące tego zagadnienia).

W tym roku po raz pierwszy na naszym „Spotkaniu...” przedstawiono wykład (przygotowany przed dr R. Dziadziuszko), dotyczący leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki leczenia glejaka wielopostaciowego (*ang. GBM*) są złe, co skłania do badania skuteczności wielu nowych leków w tym wskazaniu. Na razie są to jednak tylko badania I/II fazy (*abstr. 2004* – worinostat, wykazujący aktywność przeciwnowotworową poprzez hamowanie transkrypcji i podziału komórkowego, pozwala na uzyskanie stabilizacji u 15% chorych na GBM; *abstr. 2005* – erlotynib nie wykazuje zadowalającej aktywności w leczeniu GBM; *abstr. 2000 i 2002* – cilengityb, selektywny inhibitor integryn, błonowych receptorów biorących udział w kontroli migracji, różnicowania i angiogenezy, jest lekiem aktywnym i stwarza przesłanki do przeprowadzenia badań randomizowanych; *abstr. 2001* – cediranib, kolejny doustny inhibitor kinaz tyrozynowych). Nie pojawiły się jednak żadne istotne badania III fazy, których wyniki mogłyby wpłynąć na poprawę losu chorych na glejaka wielopostaciowego. Problemem w tej grupie chorych są też metody diagnostyczne stosowane dla oceny zaawansowania, efektu leczenia i zjawiska pseudoprogresji. Przedstawiono badanie o dużym znaczeniu praktycznym. Retrospektywna analiza 85 chorych, leczonych z udziałem radioterapii i temozolomidu, poddanych ocenie w badaniu tomografii komputerowej, wykazała, że wykonywanie tego badania tuż po zakończeniu radioterapii może skutkować fałszywą oceną efektu leczenia i rzeczywistego zaawansowania (*abstr. 2009*).

Środowisko nasze dotknęła smutna wiadomość. Kilka tygodni po „Spotkaniu po ASCO” odeszła od nas nieodżałowana dr Beata Utracka-Hutka. Na tegorocznym „Spotkaniu...” po raz ostatni przekazała nam, jak zawsze jasno i z typową dla siebie swadą, nowości na temat okrutnej choroby, z którą przyszło jej się zmagać przez ostatnie lata.

Kolejne „Spotkanie po ASCO” odbędzie się w Gdyni w dniach 27-28 czerwca 2008 r. – do zobaczenia.

**Dr med. Barbara Radecka**  
Opolskie Centrum Onkologii