

Sprawozdanie z 37 Dorocznego Spotkania ASCO w San Francisco

W dniach od 12 do 15 maja 2001 r. w San Francisco w Kalifornii odbyło się 37 spotkanie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (37th Annual Meeting of ASCO). Zgodnie z tradycją spotkania te odbywają się w różnych miastach Stanów Zjednoczonych; kolejne w roku 2002 planowane jest w Orlando na Florydzie.

San Francisco jak na stosunki amerykańskie jest miastem niezbyt dużym, liczba stałych mieszkańców wynosi ok. 800 tysięcy, lecz miastami satelitarnymi są Okland i Berkeley.

Obrady odbywały się w Centrum Kongresowym Moscone (nazwa nadana dla upamiętnienia jednego z burmistrzów San Francisco, pierwszego, który oficjalnie przyznał się do orientacji gejowskiej i z tego powodu został zamordowany), oraz w salach konferencyjnych kilku okolicznych hoteli. Liczba uczestników Konferencji wynosiła ponad 25 000 i pomimo olbrzymich sal obrad zdarzało się, że brakowało miejsc. Obrady toczyły się w tych salach równolegle, co uniemożliwiało dokładne śledzenie wszystkich doniesień. W programie znajdowały się wykłady programowe, wyniki badań i metaanalizy oraz doniesienia w formie plakatów. Materiały zjazdowe obejmowały trzy tomy: ponad 600 stronicową Educational Book, oraz dwa tomy streszczeń. Nawet „kieszonkowy” program był książką o ponad 400 stronach. Ponadto codziennie rozdawano zjazdową gazetę „ASCO Daily News”, będącą przeglądem najistotniejszych wydarzeń dnia poprzedniego. Obradom zjazdowym towarzyszyły wystawy ponad 100 firm produkujących leki i sprzęt medyczny. Przedstawienie wszystkich zagadnień poruszanych na Spotkaniu ASCO jest praktycznie nierealne, a każdy wybór wydaje się być subiektywny.

Jednym z wiodących tematów w pierwszym dniu obrad były zagadnienia związane ze stosowaniem blokowania receptora EGF (*epidermal growth factor* – nabłonkowy czynnik wzrostu), oraz skojarzenie tej metody leczenia z radioterapią, gdzie obserwowano wyraźnie synergistyczne działanie. L. Saltz z Memorial Sloan Hospital przedstawił doniesienie o preparacie Cetumaxab (IMC-C225) – himerycznym przeciwciele monoklonalnym przeciw domenie zewnętrznej receptora EGF. Badanie obejmowało 121 pacjentów z nowotworami jelita grubego, u których w trakcie leczenia CT-11 doszło do progresji. Włączano leczenie IMC-C225 wraz z CT 11. Uzyskano w 17% PR z medianą czasu trwania odpowiedzi 84 dni. W badaniach II fazy nawrotowego i zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi uzyskano PR+CR 5,5% przy użyciu OSI 774 – selektywnego inhibitora domeny we-

wnętrznej kinazy tyrozynowej EGFR (receptora dla EGF), uzyskując roczne przeżycia porównywalne z wynikami leczenia dwoma cytostatykami, lecz z wyraźnie mniejszą toksycznością. Sugerowano podjęcie badań nad skojarzeniem inhibitorów receptorów EGF z radioterapią u chorych z guzami z ekspresją EGFR. Omówiono również zastosowanie preparatu iressa – małowcząsteczkowego mimetyku ATP, powodującego prawie całkowite zahamowanie aktywności fosforylasy Her2, bez zahamowania ekspresji EGFR. W kolejnych dniach omawiano nowe możliwości terapeutyczne, wynikające z badań nad blokowaniem receptora EGF. Potencjalne możliwości tej metody wydają się być obiecujące, ponieważ ekspresję EGFR stwierdza się w nowotworach wielu narządów, a wysoka ekspresja receptora EGF ogólnie wiąże się z: inwazyjnością, przerzutowaniem, wykrywaniem w znacznym stopniu zaawansowania, opornością na chemioterapię i hormonoterapię, oraz złymi wynikami leczenia. Ekspresję receptorów dla EGF stwierdza się w nowotworach: NSCLC (niedrobnokomórkowy rak płuca) 40-80%, prostaty 40-80%, głowy i szyi 80-100%, żołądka 33-74%, piersi 14-91%, jelita grubego: 25-77%, trzustki 30-50%, jajnika 35-70%, pęcherza moczowego 31-48%, glejakach 40-64%.

Kolejnym wielkim wydarzeniem był Raport Międzynarodowego Konsortium Genomu, z przedstawieniem potencjalnych możliwości celowanego leczenia, wynikających z poznania struktury ludzkiego kodu genetycznego. Dyrektor NCI (National Cancer Institute) Dr Richard Klausner, komentując poznanie wzoru sekwencji ludzkiego genomu, stwierdził: „Fakt ten uczyni w biologii i medycynie to, co układ okresowy pierwiastków dokonał w chemii. Zmieni całą medycynę, ale najszybciej onkologię”. Nowe informacje pozwolą naukowcom spojrzeć na procesy komórkowe z nowej perspektywy, i w sposób dramatyczny przyspieszą proces odkryć molekularnych. Dr Klausner podkreślił, że medycyna molekularna nie tylko wyjaśni mechanizmy działania leków, ale również umożliwi indywidualne dobieranie leczenia w zależności od konstelacji genetycznej. Przykładowo, w raku piersi określenie typu nowotworu może być obecnie oparte na ocenie 327 genów, i umożliwi ocenę korelacji wzoru genetycznego z odpowiedzią na leczenie. Stanowi to znaczący przełom, ponieważ tego typu informacje nie mogą być uzyskane poprzez obserwacje jednego tylko genu. NCI przeznaczył 70 milionów dolarów na opracowanie, w jak najkrótszym czasie, molekularnej klasyfikacji wszystkich ludzkich nowotworów. Dr Klausner wyjaśnił, że nowotwory powinny być definiowane poprzez wynikające

z zaburzeń w genach cele molekularne, a nie przez lokalizację zmiany pierwotnej. Przykładowo, wiele ludzkich guzów wykazuje odpowiedź na lek STI 571. NCI w najbliższym czasie poda wykaz badań klinicznych, w których będzie oceniana skuteczność tego leku w wielu spośród tych nowotworów. W związku z możliwością poznania zmian w genach w raku piersi, możliwe będzie opracowanie substancji działających na cele molekularne, jako możliwych leków w tej chorobie. Przykładowo: istnieje 14 klasyfikacji raka piersi, opartych na zmianach w genomie, a w obrębie tych klasyfikacji wyróżnia się 68 celów molekularnych. Dla dopasowania terapii do celów molekularnych proponowane jest przeprowadzenie około 130 badań klinicznych. Fakt ten wpłynie na sposób planowania badań klinicznych. „Celem jest nie tylko przewidywanie odpowiedzi na leczenie, ale również toksyczności i działań ubocznych”. Dr Klausner podkreślił fakt, że poznanie genomu zmieni nasze podejście do nowotworów. Podsumowując, zaakcentował, że przełom okresu po poznaniu genomu dotyczy nie tylko zagadnień laboratoryjnych; „czy się nam to podoba, czy nie, wkraczamy w całkowicie nową erę w medycynie”. Pomimo niewątpliwego entuzjazmu, związanego z powyższym zagadnieniem, równocześnie zwraca się uwagę na wynikające z poznania genomu zagrożenia oraz implikacje prawne (np. wpływ na ubezpieczenia, zatrudnienie).

Kolejnym założeniem programowym spotkania ASCO było zwrócenie uwagi na programy zapobiegania nowotworom. W szczególności zwracano uwagę na: rolę żywienia, niesterydowe leki przeciwzapalne, 40-50% zmniejszenie śmiertelności w nowotworach jelita grubego; badania nad chemoprewencją w innych nowotworach; podkreślano rolę inhibitorów cykloooxygenazy 2 (Cox2) w hamowaniu angiogenezy. Niejako przy okazji rozważano zastosowanie inhibitorów COX2 dla zmniejszenia ubocznych objawów przy stosowaniu paklitakselu.

W ramach spotkań Programowych w kolejnym dniu, w niedzielę 13 maja, Prezydent ASCO Lawrence H. Einhorn ogłosił Nowe Milenium Erą Odkryć oraz odbyło się wręczenie tegorocznej Nagrody im. Karnofskyego za Działania na Rzecz Rządowego Wsparcia Badań nad Zapobieganiem Nowotworom.

W kolejnej części spróbujemy zasygnalizować naszym zdaniem najistotniejsze zagadnienia, dotyczące diagnostyki i leczenia poszczególnych grup nowotworów.

Górny odcinek przewodu pokarmowego.

W guzach stromalnych (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) (GIST) obiecujące wyniki dało stosowanie STI 571 (inhibitor kinazy tyrozynowej).

Rak przełyku: Przedoperacyjna chemioterapia (2 cykle) poprawia przeżycia u pacjentów z resekcyjnym rakiem przełyku w stosunku do samej chirurgii. Mediana przeżycia wynosiła 16,8 versus 13,8 miesięcy, przeżycia 2 letnie 43% versus 34%. W doniesieniach podkreślano było zastosowanie PET (tomografii emisyjnej) do dokładnej oceny operacyjności.

W raku jelita grubego prowadzone są liczne badania nad czynnikami molekularnymi (k-ras, p23, p53) oraz nad za-

stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGF. W leczeniu raka odbytnicy podkreślana jest rola całkowitej resekcji mesorektalnej, co odbija się w stwierdzeniu, że „chirurg jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w raku odbytnicy”.

W raku pęcherza moczowego oceniano wyniki chemioterapii MVAC oraz cystektomii w stosunku do samej cystektomii, uzyskując po sekwencyjnej chemioterapii i leczeniu operacyjnym wyniki znacznie lepsze, niż po samym leczeniu chirurgicznym, lub leczeniu chirurgicznym z chemioterapią w razie nawrotu. W przedstawianym materiale czasy przeżycia wynosiły odpowiednio 6,2 oraz 3,8 roku. Stwierdzono poprawę wyników w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy (stopień IVB), po zastosowaniu chemioterapii z paklitakselem i cisplatyną w stosunku do grupy leczonej samą cisplatyną. Odpowiedzi obiektywne wynosiły 36% w stosunku do 26%, a CR była stwierdzana 2 razy częściej w grupie z paklitakselem. Czas do progresji wynosił odpowiednio 4,8 i 2,8 miesiąca.

W raku jajnika: nadal podkreślane jest kluczowe znaczenie agresywnej chirurgii, również w niskich stopniach zaawansowania. Zwraca się uwagę na ograniczanie i zapobieganie powstawaniu objawów neurotoksycznych w trakcie terapii taksanami i cisplatyną. Podkreśla się większe znaczenie rokownicze oznaczania Ca-125 po cyklu chemioterapii.

Rak krtani: przedstawiono badania III fazy nad leczeniem z zachowaniem krtani. Najefektywniejsza okazuje się indukcyjna chemioradioterapia, pozwalająca na zachowanie narządu w 88%, w stosunku do sekwencyjnej chemio- i radioterapii – 74% oraz samej radioterapii – 60%. W niedrobnokomórkowym raku płuca, w oparciu o ocenę wielu badań, oraz metaanalizę stwierdzono, że wyniki leczenia chemicznego niezależnie od schematu są porównywalne: „standardowy” EP (cisplatyna z etoposidem) = cisplatyna + vinorelbina = cisplatyna + paklitaksel = gemcytabina + cisplatyna. Nieco lepsze odsetki odpowiedzi daje leczenie z użyciem docetakselu, lecz badana grupa była niezbyt liczna. Ponadto podkreślano rolę skojarzonej chemio-radioterapii w przypadkach nieresekcyjnych (IIIB).

Rak piersi: przedstawione założenia sposobów postępowania leczniczego podobne są do St. Gallen Consensus. Podkreślana była nieco większa skuteczność zintensyfikowanych cykli z antracykliną. Nieco szerzej, niż w Europie, akcentowano zastosowanie chemioterapii według schematu CMF oraz leczenie hormonalne, w tym SERM (selektywnych modyfikatorów receptorów estrogenowych).

Zwracano uwagę na rolę leczenia nasycającego (neoadiuwantowego) w pierwotnie operacyjnym raku piersi, co ma wpływać na odległe wyniki czasu przeżycia oraz odsetki nawrotów.

Obrazy z zakresu hematologii były zdominowane zagadnieniami związanymi z przeszczepem szpiku (BMT). Zwracano uwagę na: poszerzenie wskazań do BMT w chłoniakach, oraz rolę radioterapii w przygotowywaniu pacjentów do BMT (poprawa wyników odległych). Bardzo liczne były rozważania na temat ryzyka wtórnych

zespołów dysmyelopoetycznych oraz ostrych białaczek u pacjentów po BMT. Za najważniejsze, przełomowe doniesienia ASCO zostały uznane: udowodnienie, że niektóre komórki macierzyste szpiku mogą różnicować się w kierunku innych komórek niż krwiotwórcze (np. *endothelium*) oraz wprowadzenie w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) nowego preparatu: STI 571, będącego inhibitorem kinazy tyrozynowej Bcr-Abl, przy zastosowaniu którego, w fazie przewlekłej CML, uzyskano ponad 60% odpowiedzi obiektywnych oraz około 60% RR w kryzie blastycznej. Przedstawiono również ciekawe wyniki z zastosowania w chłoniakach nieziarniczych preparatu Bexxar I-131 tositumomab: przeciwciała sprzęgniętego z izotopem jodu, wiążącego się z białkami na limfocytach B. Z doniesień, związanych z leczeniem powikłań po przeszczepie szpiku, przedstawiono zastosowanie KGF (*keratinocyte human growth factor*), znacznie zmniejszającego zapalenie błon śluzowych u pacjentów po BMT.

W ramach spotkania przedstawiono nową klasyfikację TNM czerniaka złośliwego:

T1 < 1.0 mm; A: bez owrzodzenia i poziom II/III, B: z owrzodzeniem lub poziom IV/V

T2 1.01-2.0 mm: A: bez owrzodzenia, B z owrzodzeniem

T3 2.01-4.0 mm: A: bez owrzodzenia, B z owrzodzeniem

T4 > 4 mm; A: bez owrzodzenia, B z owrzodzeniem

N1 1 węzeł: A mikroprzerzuty, B makroprzerzuty (wykrywalne klinicznie, lub przekraczające torebkę)

N2 2-3 węzły; A mikroprzerzuty, B makroprzerzuty, C przerzuty, *in transit*' (zmiany satelitarne bez zajęcia węzłów chłonnych)

N3 4 lub więcej węzłów chłonnych, pakiet, przerzuty, *in transit*' / zmiany satelitarne z równoczesnym zajęciem węzłów

M1a: odległe przerzuty skórne, podskórne lub węzłowe. Poziom LDH prawidłowy

M1b: przerzuty w płucach. Poziom LDH prawidłowy

M1c: wszystkie inne przerzuty mięszone. Poziom LDH prawidłowy. Wszystkie przerzuty odległe z podwyższonym poziomem LDH

Przedstawiono także wyniki badań nad stosowaniem INF alfa 2b, INF tzw. pegylowanego (cząsteczka opłaszczona warstwą cząsteczek wody), INF gamma i GM-CSF w czerniaku złośliwym.

Wydaje się, że warto również zwrócić uwagę na inne omawiane tematy, np.: przerzuty nowotworowe do kości (akcentowane znaczenie leczenia bisfosfonianami) oraz *leptomeningitis carcinomatosa* (nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) jako niezbyt rzadkie powikłanie neurologiczne; w leczeniu którego podkreśla się rolę chemioterapii.

Kolejna grupa zagadnień związana była z występowaniem o sponsorowanie badań (grant) ASCO – zwracano

szczególną uwagę na poprawność językową aplikacji oraz dobre udokumentowanie podań.

Omówiono także punkty końcowe (*endpoints*) w badaniach klinicznych, którymi nie zawsze muszą być odsetki odpowiedzi obiektywnych lub czas przeżycia, lecz np. czas do progresji.

Problem czasu poświęcanego na wypełnianie dokumentacji medycznej jest również w Stanach Zjednoczonych powszechną bolączką. Stwierdzono, że: „wypełnianie dokumentacji może mieć negatywny wpływ na opiekę nad pacjentem”. Referat przedstawiony przez dr Einhorna zawierał między innymi takie stwierdzenia:

„I could envision a future in which physicians would appear before Congress and be asked `Are you now or have you ever been guilty of incorrect coding or billing?`”

„We found that documentation is a major concern to oncologists”

„In any audit, we are guilty until proven innocent”

„Indeed we are sometimes spending as much time documenting care as providing care for our patients and their families.”

Wedle oceny ASCO średni czas pracy onkologa wzrósł od końca lat 70. z 10 do 13 godzin.

74% odpowiadających na ankiety ASCO stwierdza, że ten dodatkowy czas zostaje zużyty na uzupełnianie dokumentacji i wymagań prawnych (regulatory), natomiast czas poświęcony na badania zmniejszył się praktycznie o połowę.

Dr n. med. Wojciech Poborski

Lek. med. Anna Tomiczek

Oddział Onkologiczny Szpitala im. St. Leszczyńskiego

ul. Raciborska 27

40-074 Katowice