

## Podsumowanie Kongresu ESMO 2014

W tegorocznym Kongresie European Society for Medical Oncology (ESMO) wzięła udział rekordowa liczba 19 809 uczestników; delegaci reprezentowali 134 kraje. W czasie trwających 5 dni obrad odbyło się 180 sesji, podczas których 460 lektorów wygłosiło wykłady. W niniejszym podsumowaniu zawarto wybrane informacje na temat doniesień przedstawionych w ramach specjalnych sesji prezydenckich (Presidential Sessions) — dwie z nich odbyły się w czasie trwania Kongresu.

W czasie 1. sesji prezydenckiej przedstawiono wyniki dotyczące ostatecznej analizy czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* — OS) 808 chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, które leczono w ramach badania **CLEOPATRA**. W badaniu stosowano pertuzumab/placebo z trastuzumabem i docetakselem. Wcześniej opublikowano wyniki świadczące o dłuższym czasie bez progresji choroby (*progression-free survival* — PFS), który w ramieniu z pertuzumabem wyniósł 18,5 miesiąca w porównaniu z 12,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym (hazard względny [HR] = 0,62,  $p < 0,001$ ). Mediana OS w grupie eksperymentalnej wyniosła 56,5 miesiąca i była o 15,7 miesiąca dłuższa w porównaniu z ramieniem kontrolnym (HR = 0,68,  $p = 0,0002$ ). Wyniki te skłoniły ekspertów komentujących prezentowane wyniki do uznania trójlekowego schematu (pertuzumab + trastuzumab + docetaksel) za nowy standard postępowania u chorych w 1. linii przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi.

W tej samej sesji przedstawiono wyniki badania **MAGRIT**, w którym oceniano przydatność szczepionki MAGE-A3 u chorych po radykalnej operacji wykonanej z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (wyłącznie raki płuca z ekspresją MAGE-A3, stopień IB, II, IIIA [TNM, v. 6], +/- uzupełniająca chemioterapia). Łącznie 2272 uczestników badania poddano terapii MAGE-A3 CI lub placebo przez 27 miesięcy. Wyniki badania nie pozwoliły na zaobserwowanie poprawy pod względem czasu przeżycia bez objawów choroby (*disease free survival* — DFS) w związku ze stosowaniem MAGE-A3 CI zarówno w całkowitej grupie chorych, jak i w grupie, w której nie stosowano uzupełniającej chemioterapii.

W czasie 1. sesji prezydenckiej przedstawiono również wyniki badania **IMPRESS**, obejmującego także chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją genu *EGFR*, u których po leczeniu pierwszej linii z użyciem gefitynibu

dochodziło do progresji choroby. Randomizacji poddano 265 chorych, losowo przydzielając ich do grupy: 1) gefitynib 250 mg/d z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup>)/pemetreksedem (500 mg/m<sup>2</sup>) lub placebo z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup>)/pemetreksedem (500 mg/m<sup>2</sup>). Nie zaobserwowano różnic pod względem PFS. Autorzy stwierdzili, że w przypadku progresji po leczeniu z użyciem gefitynibu należy stosować wyłącznie chemioterapię dwulekową.

Podczas 2. sesji prezydenckiej przedstawiono wyniki dotyczące 370 chorych na zaawansowanego czerniaka, u których stwierdzono progresję podczas, lub po zakończeniu terapii anty-CTLA4 i inhibitorem BRAF w przypadku mutacji tego genu (*BRAF V600*), włączonych do badania III fazy **ChecMate-037** z randomizacją. Stosowano niwolumab (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw PD-1) lub chemioterapię (dakarbazynę lub karboplatynę z paklitakselem). Zaprezentowane wyniki nowej terapii są bardzo obiecujące. Odsetek odpowiedzi całkowitych (*overall response rate* — ORR) wyniósł 32% w grupie eksperymentalnej w porównaniu z 11% w grupie poddanej chemioterapii. W grupie leczonej niwolumabem nie osiągnięto jeszcze mediany czasu odpowiedzi (95% chorych nadal poddawanych terapii), która w ramieniu kontrolnym wyniosła 3,6 miesiąca. Lepszą odpowiedź na nową terapię osiągnięto niezależnie od obecności ekspresji PD-L1, stanu mutacji *BRAF* oraz korzyści z wcześniejszego leczenia anty-CTLA4.

W tej samej sesji przedstawiono także rezultaty badania III fazy **COMBI-v**, obejmującego 704 chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF V600E/K*, u których w 1. linii leczenia stosowano dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib w monoterapii. Wyniki analizy okresowej były na tyle istotne, że zgodnie z protokołem uznano je za końcowe. Mediana PFS u chorych poddanych terapii dabrafenibem z trametynibem była dłuższa o 4 miesiące (11,4 mies. vs 7,3 mies., HR = 0,56,  $p < 0,001$ ), korzyść odnotowano również w zakresie OS (mediana OS u chorych stosujących wemurafenib wyniosła 17,2 mies., nie osiągnięto jej u chorych w ramieniu terapii skojarzonej, HR = 0,69,  $p = 0,002$ ). Toksyczność była podobna w obu grupach. Wyniki te stwarzają podstawę do uznania terapii złożonej z inhibitorów BRAF i MEK w przyszłości za standard leczenia chorych na przerzutowego czerniaka. Bezpośrednio

po wynikach badania COMBI-v zaprezentowano podobne badanie III fazy (**coBRIM**), w których określono skuteczność dołączenia cobimetynibu (inhibitora MEK) do wemurafenibu (czyli inhibitora BRAF) u dotychczas nieleczonych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Do badania włączono 495 chorych. Terapia dwulekowa była bardziej skuteczna zarówno pod względem PFS (11,3 mies. vs 6,0 mies., HR = 0,60,  $p < 0,0003$ ), jak i OS (odsetki 9-miesięcznego OS wyniosły odpowiednio 81,1% i 72,5%, HR = 0,65,  $p = 0,046$ ). Działania niepożądane częściej wystąpiły w grupie poddanej terapii dwulekowej. Wyniki tego badania, podobnie jak poprzednio omówionego badania COMBI-v, wskazują na istotną korzyść z jednoczesnej terapii inhibitorami BRAF i MEK u chorych na czerniaka z mutacją *BRAF* V600.

Ponadto w subiektywnej ocenie autorów spośród badań prezentowanych poza sesjami prezydenckimi warto przywołać badania **LUX-Lung 8** oraz **COU-AA-302**. W badaniu **LUX-Lung 8** udział wzięli chorzy na nabłonkowego raka płuca, u których doszło do progresji po leczeniu obejmującym przynajmniej 4 kursy chemioterapii opartej na związkach platyny. W ramach badania porównano skuteczność afatynibu z erlotynibem. Do badania włączono 795 chorych (85% stanowili mężczyźni, 5% chorych nigdy nie paliło papierosów). Wyniki były znamienne lepsze w ramieniu z afatynibem (mediana PFS wyniosła 2,4 mies. vs 1,9 mies. w ramieniu z erlotynibem,  $p = 0,0427$ ; odsetek kontroli choroby

[*disease control rate* — DCR] wyniósł odpowiednio 45,7% i 36,8%,  $p = 0,020$ ), niemniej bezwzględna korzyść z terapii była niewielka przy porównywalnej toksyczności. W trakcie sesji dotyczącej wskazań do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR stwierdzono, że u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca należy stosować przede wszystkim chemioterapię, gdyż w tej grupie chorych rzadko stwierdza się u mutację aktywującą *EGFR*. Należy także wspomnieć wyniki badania **COU-AA-302**, w którym u 1088 chorych na rozsiały raka prostaty opornego na kastrację (mCRPC), bez wcześniejszej chemioterapii, stosowano prednizon +/- abirateron. Podczas Kongresu przedstawiono ostateczne wyniki OS. Bezwzględna różnica w medianie OS wyniosła ponad 4 miesiące na korzyść terapii abirateronem (34,7 vs 30,3 mies., HR = 0,80,  $p = 0,0027$ ).

**Dr n. med. Wojciech M. Wysocki**

*Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut, Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31–114 Kraków  
e-mail: z5wysock@cyf-kr.edu.pl*

**Lek. Katarzyna Pogoda**

*Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
e-mail: katarzynapogoda@coi.pl*

Udział autorów w przygotowaniu sprawozdania był równorzędny.