

Sprawozdanie ze „Spotkania po ASCO 2011”, 1–2 lipca 2011 r., Gdańsk

“Meeting after ASCO 2011”, 1–2 July 2011, Gdańsk

Wstęp

Dziesiąte jubileuszowe „Spotkanie po ASCO” odbyło się w dniach 1–2 lipca, ponownie w Gdańsku, w Polskiej Filharmonii Bałtyckiej — pięknie położonej nad brzegiem Motławy i nieopodal urokliwego Głównego Miasta. Szczególny, uroczysty i radosny charakter Spotkania podkreśliła już inauguracyjna sesja. Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO), gospodarz spotkania, prof. Jacek Jassem wręczył dr Annie Kobierskiej dyplom Honorowego Członka PTO za działalność na rzecz Towarzystwa, długoletnią pracę dydaktyczną i zawodowe osiągnięcia. Dyplomy podziękowania za wieloletnią współpracę wręczono również Wykładowcom i całemu Zespołowi „Spotkań po ASCO”. Częścią otwarcia było również przedstawienie najważniejszych osiągnięć Polaków podczas kongresów *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w ostatnim 10-leciu oraz historia trójmiejskich „Spotkań”. Jubileuszowy charakter tegorocznego zjazdu uświetnił piękny, refleksyjny wykład: „Medycyna a przypowieść o Hiobie”, wygłoszony przez znanego polskiego pisarza Stefana Chwina. W ramach porannej specjalnej jubileuszowej sesji naukowej, niżej podpisana przedstawiła najważniejsze osiągnięcia ostatniej dekady w klinicznych zastosowaniach biologicznej wiedzy w onkologii, a dr Barbara Radecka z Opola — badania kliniczne, które stały się podstawą zmiany standardów diagnostyki i leczenia nowotworów.

Doniesienia „za Oceanu” przedstawili znani i sprawdzeni w poprzednich „Spotkaniach po ASCO” Wykładowcy, stąd mimo odbywającego się nieopodal festiwalu Open'er i innych atrakcji, frekwencja uczestników była jak zwykle doskonała.

Podobnie jak w ubiegłych latach „Spotkanie po ASCO” jest dostępne w całości w wersji wirtualnej na stronie www.poasco.pl.

Raki regionu głowy i szyi

Tematykę raków regionu głowy i szyi przedstawiła dr med. Monika Rucińska.

Chorzy na raka gardła rozwijającego się na podłożu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) stanowią grupę o lepszym roko-

waniu i — być może — wymagają odrębnego podejścia terapeutycznego [1]. Większa wrażliwość na chemioterapię (CHT) i radioterapię (RT) wiąże się z odmienną biologią guza, w tym z zahamowaniem czynności genu *P53* i odwrotną korelacją z czynnikami pogarszającymi rokowanie między innymi mutacją genu *P53* i ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [2]. Tym bardziej interesujące są wyniki retrospektywnej analizy materiału tkankowego guza w kierunku obecności DNA wirusa HPV16 oraz ekspresji białka p16 (niezależnej od typu HPV onkoproteiny E7 — markera zakażenia wirusem brodawczaka) u chorych otrzymujących RT lub radiochemioterapię (RT/CHT) w połączeniu z inhibitorami EGFR. W badaniu tym wykazano, że korzyść z dołączenia inhibitorów EGFR do tradycyjnej metody leczenia odnoszą chorzy z potwierdzonym zakażeniem HPV (p16+) w odróżnieniu od chorych p16– [2-letni czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) 85% vs. 20%; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,07; p = 0,002; 2-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) 85% vs. 60%; HR = 0,1; p = 0,01; abstr. 5528]. Indywidualizacja leczenia w tej grupie chorych wymaga jednak dalszych badań. Tymczasem nie wykonuje się rutynowej diagnostyki w kierunku zakażenia HPV, ponieważ nie zmienia to postępowania w tej grupie chorych.

W leczeniu chorych na miejscowo- i regionalnie zaawansowanego raka krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła zalecaną metodą oszczędzającego leczenia jest równoczesna RT/CHT. Przesłanki do dołączenia cetuksymabu do RT/CHT powstały w związku z wynikami jednego z najważniejszych badań w nowotworach głowy i szyi, w którym uzyskano wydłużenie mediany OS o około 20 miesięcy pod wpływem dodania cetuksymabu do RT [3]. Wyniki prospektywnego badania RTOG 0522 nie potwierdziły jednak oczekiwań. Dołączenie cetuksymabu do RT/CHT nie poprawiło wskaźników przeżycia (2-letni PFS, HR = 1,05; p = 0,66 i OS, HR = 0,87; p = 0,17), natomiast związane było z nasileniem 3. i 4. stopnia toksyczności ze strony błon śluzowych (45% vs. 35%; p < 0,003) oraz skóry (40% vs. 17%; p < 0,0001).

U około połowy chorych na regionalnie zaawansowane raki głowy i szyi po radioterapii z udziałem chemioterapii lub bez niej (RT ± CHT) widoczne są przetrwałe w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (CT,

computed tomography), powiększone węzły chłonne. Pooperacyjne badanie histopatologiczne w 20–30% tych węzłów wykazuje obecność komórek nowotworowych. W badaniu *Ontario Clinical Oncology Group* czułość pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission tomography — computed tomography*) porównano z CT u chorych z węzłami chłonnymi przetrwałymi 8–10 tygodni po zakończonej RT ± CHT (abstr. 5504). Badanie PET-CT okazało się znacznie mniej czułe w porównaniu z CT (54% vs. 94%; $p < 0,001$), przy dodatniej wartości predykcyjnej (PPV, *positive predictive value*) wynoszącej 44% i swoistości 65%. W dyskusji podkreślono, że na wyniki tego badania mógł mieć wpływ zbyt krótki czas od zakończenia leczenia do badania PET-CT. Tymczasem wielkość węzła chłonnego powyżej 1 cm w kontrolnym badaniu CT pozostaje głównym kryterium kwalifikacji do limfadenektomii.

Rak płuca

Zagadnienie raka płuca przedstawił prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski.

Pooperacyjna CHT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w II i III stopniu zaawansowania, w dobrym stanie sprawności pozwala na poprawę wskaźnika 5-letnich przeżyć o 4–15%. Najbardziej skuteczne okazały się schematy CHT z udziałem cisplatyny i winorelbiny, jednak ponad 30% chorych nie kończy tego leczenia z powodu toksyczności. W tej sytuacji uzasadnione jest poszukiwanie schematu CHT o mniejszym ryzyku powikłań. Ocena zrealizowania zaplanowanego leczenia była głównym celem badania TREAT, w którym porównano dwa schematy zawierające skojarzenie pochodnych platyny z winorelbina (VRB/DDP) lub pemetreksedem (abstr. 7002). Mniejsza mielotoksyczność schematu zawierającego pemetreksed pozwoliła w większym stopniu zrealizować zaplanowane leczenie (75% vs. 20% chorych), a także podać planowaną dawkę i utrzymać jej intensywność. Względnie krótki okres obserwacji, a także duży udział chorych w stopniu zaawansowania

IB (37%) i z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka (45%) utrudniają porównawczą ocenę skuteczności obu schematów. W poszukiwaniu optymalnego schematu uzupełniającej CHT powraca zagadnienie identyfikacji predykcyjnych markerów. Retrospektywna analiza badania *International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT), tzw. IALT-BIO wykazała negatywny wpływ na wyniki leczenia ekspresji ERCC1 [4]. W innych prospektywnych badaniach z udziałem pochodnych platyny wykazano potencjalną predykcyjną wartość innych markerów (tab. 1), jednak żaden z nich nie został poddany formalnej walidacji i nie znalazł dotychczas zastosowania w praktyce klinicznej.

W grupie chorych na NDRP powyżej 65. roku życia decyzja o podjęciu paliatywnego, systemowego leczenia jest szczególnie trudna z powodu współistnienia innych chorób i wyższego ryzyka wystąpienia niepożądanych działań. Podczas zeszłorocznego kongresu ASCO przedstawiono wyniki pierwszego prospektywnego badania z losowym doбором chorych w wieku 70–89 lat, w którym u chorych w dobrym stanie ogólnym w zakresie OS wykazano przewagę dwulekowego schematu (paklitaksel z karboplatyną) w porównaniu z monoterapią jednym z dwóch leków trzeciej generacji (gemcytabina lub winorelbina). W przedstawionym podczas ASCO 2011 badaniu JCOG0803/WJ4307L w 1. linii paliatywnego leczenia chorych na NDRP ≥ 70 . roku życia kwalifikowano do schematu zawierającego cisplatynę (25 mg/m²) i docetaksel (20 mg/m²) co tydzień lub do monoterapii docetakelem w dawce 60 mg/m² co 3 tygodnie (abstr. 7509). Zmodyfikowany dwulekowy schemat nie poprawił wyników leczenia, a równocześnie wiązał się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. U chorych powyżej 70. roku życia, w dobrym stanie ogólnym i bez poważnych współistniejących chorób, jedną z opcji w 1. linii leczenia pozostaje podawana co 3 tygodnie paliatywna dwulekowa CHT z udziałem pochodnych platyny, której skuteczność jest zbliżona do osiąganą w młodszych grupach wiekowych.

Za stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine-kinase inhibitor*) w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją

Tabela 1. Molekularne czynniki predykcyjne — prospektywne badania (dzięki uprzejmości M. Krzakowskiego)

Table 1. Molecular predictive factors — prospective studium (courtesy of M. Krzakowski)

Badanie	TNM	Leczenie	Biomarker
SWOG	I	DDP + GCB	ERCC1/RRM1
ITAC	I–IIIA	DDP + PXD	ERCC1/TS
TASTE	I–IIIA	DDP + Erlotinib	ERCC1/EGFR
SCAT	I–IIIA	DDP + DXL	BRCA1/RAP80

DDP — cisplatyna; GCB — gemcytabina; PXD — pemetreksed; DXL — docetaksel; ERCC1 — *excision repair cross-complementing 1*; RRM1 (*ribonucleotide reductase M1*) — reduktaza rybonukleotydowa M1; TS (*thymidylate synthase*) — syntaza tymidylowa; EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; BRCA1 — *breast cancer 1, early onset*; RAP80 — *receptor associated protein 80*

Tabela 2. Paliatywne leczenie pierwszej linii — badania z losowym doбором chorych z potwierdzoną mutacją *EGFR* (dzięki uprzejmości M. Krzakowskiego)Table 2. First line palliative therapy — randomized study with patients with *EGFR* mutation (courtesy of M. Krzakowski)

Badanie	Lek anty-EGFR	ORR	PFS (HR)
IPASS	Gefitynib	71% vs. 47%	9,6/12 vs. 6,3/12 (0,48)
NEJ 002	Gefitynib	74% vs. 31%	10,8/12 vs. 5,4/12 (0,30)
WJTOG 3405	Gefitynib	62% vs. 31%	9,2/12 vs. 6,3/12 (0,49)
FIRST-SIGNAL	Gefitynib	85% vs. 37%	8,4/12 vs. 6,7/12 (0,61)
OPTIMAL	Erlotynib	83% vs. 36%	13,1/12 vs. 4,6/12 (0,18)
CALGB 30406	Erlotynib	67% vs. 19%	15,7/12 vs. 4,8/12 (0,17)
EURTAC	Erlotynib	58% vs. 15%	9,7/12 vs. 5,2/12 (0,37)

ORR (overall response rate) — wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; PFS (progression-free survival) — czas wolny od progresji; HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka

genu *EGFR* przemawiają wyniki 6 badań z losowym doбором chorych porównujące skuteczność TKI i CHT (tab. 2). W kolejnym, europejskim badaniu *The European Tarceva (erlotinib) versus Chemotherapy* (EURTAC) przeprowadzonym w tej grupie chorych, porównującym skuteczność erlotynibu i CHT z udziałem pochodnych platyny, leczenie erlotynibem pozwoliło na uzyskanie spektakularnie wyższego odsetka obiektywnych odpowiedzi (58% vs. 15%) oraz dłuższego PFS (mediana odpowiednio 9,7 i 5,2 miesiące, HR = 0,37; $p < 0,0001$), przy akceptowanym profilu toksyczności (abstr. 7503). Wyniki badania EURTAC i *Iressa Pan-Asia Study* (IPASS) potwierdzają, że mutacja *EGFR*, niezależnie od rasy, jest predykcyjnym czynnikiem w kwalifikacji chorych do 1. linii leczenia TKI [5]. Stanowi to kolejny dowód uzasadniający potrzebę wykonania badań w kierunku obecności mutacji *EGFR* u chorych na zaawansowanego NDRP kwalifikowanych do 1. linii systemowego leczenia.

Nadal niejasna jest rola podtrzymującego leczenia w rozsianym NDRP po indukcyjnej fazie obejmującej najczęściej 3–4 cykle CHT. Przy krótszym czasie przeżycia wolnym od leczenia, nieokreślone pozostają między innymi kryteria doboru do tej formy postępowania oraz wartość ewentualnej 2. linii leczenia. Podczas tegorocznego kongresu ASCO przedstawiono wyniki dwóch kolejnych badań III fazy dotyczących tego zagadnienia. W badaniu PARAMOUNT kontynuowano leczenie pemetreksedem, stanowiącym jeden ze składników indukcyjnej CHT zawierającej także cisplatynę, u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca (abstr. 7510), a w drugim (INFORM; C-TONG 0804) stosowano konsolidację gefitynibem po 4 kursach standardowej dwulekowej CHT z udziałem pochodnych platyny (LBA 7511). W obu badaniach wykazano znaczne wydłużenie PFS przy zadowalającej tolerancji leczenia. W badaniu INFORM korzyść w zakresie PFS

dotyczyła szczególnie chorych z potwierdzoną mutacją *EGFR* (16,6 vs. 2,8 miesiące; HR = 0,17). Otwartym zagadnieniem pozostaje określenie podgrupy chorych odnoszących korzyść z tej formy leczenia. We wcześniejszym badaniu *Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC* (SATURN) największą poprawę w zakresie PFS i OS uzyskano u chorych ze stabilizacją po indukcyjnej CHT, podczas gdy w badaniu PARAMOUNT z częściową lub całkowitą regresją nowotworu.

Kryzotynib — drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz ALK i MET — stosowany w 3. linii leczenia u chorych na NDRP z obecnością translokacji *EML4-ALK* (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase*) pozwala uzyskać poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi [6]. Retrospektywna analiza OS u chorych z obecnością fuzji dwóch onkogenów *EML4-ALK* otrzymujących kryzotynib wykazała — w porównaniu z historyczną grupą nieotrzymującą tej formy leczenia — zmienną poprawę 2-letniego OS (64% vs. 33%) i mediany, OS (nieosiągnięta wartość vs. 20 miesięcy; abstr. 7507). Ze względu na retrospektywny charakter badania i niewielką grupę chorych uzyskane wyniki należy jednak interpretować z dużą ostrożnością.

W 1. linii leczenia chorych z rozległą postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) dołączenie obatoklaksu — drobnocząsteczkowego leku blokującego BCL2 i wykazującego synergizm z cisplatyną i etopozydem — pozwoliło uzyskać korzyść kliniczną, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie sprawności, jednak bez znaczącego wpływu na odsetek obiektywnych odpowiedzi i OS (abstr. 7001). Z kolei u chorych wrażliwych i opornych na 1. linię leczenia w 2. linii leczenia porównano skuteczność dwóch leków stosowanych dożylnie w odstępach co 3 tygodnie: antracyklinę trzeciej generacji — amrubicynę (40 mg/m² 1.–3. dzień) i topotekan (1,5 mg/m² 1.–5. dzień; abstr. 7000). Przy

podobnym ryzyku działań niepożądanych pod wpływem amrubicyny uzyskano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (31% vs. 17%) oraz wydłużenie PFS (zwłaszcza u chorych z pierwotnie chemooporną postacią guza), jednak bez wpływu na OS. Wydaje się, że lepsza jakość życia chorych otrzymujących amrubicynę może wynikać między innymi z mniejszej mielotoksyczności, w tym objawowej niedokrwistości (16% vs. 30%), i krótszego schematu podawania leku (3 vs. 5 dni). Wyniki tego badania pozwalają przypuszczać, że wkrótce lek ten znajdzie zastosowanie w 2. linii leczenia DRP.

Nowotwory przewodu pokarmowego

Temat nowotworów przewodu pokarmowego przedstawiła dr hab. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz.

Radiochemioterapia stanowi standardowe postępowanie u chorych na raka odbytnicy w II i III stopniu klinicznego zaawansowania. U większości chorych przedoperacyjne leczenie pozwala przeprowadzić radykalną resekcję guza z zachowaniem zwieraczy. W badaniu NSABP R-04 porównano skuteczność przedoperacyjnej RT/CHT z podaniem krótkotrwałych wstrzyknięć dożylnych fluorouracylu i folinianu wapnia ze zmodyfikowanymi schematami polegającymi na dołączeniu oksaliplatyny lub zastąpieniu kapecytabiną dożylnych wlewów fluorouracylu (abstr. 3503). Dołączenie oksaliplatyny do schematu indukcyjnej CHT zawierającej 5-FU lub kapecytabinę nie poprawiło wyników leczenia. Wydaje się zatem, że lek ten nie ma właściwości promienioczułujących, natomiast powoduje nasilenie niepożądanych objawów, między innymi biegunek. Zastąpienie fluorouracylu przez kapecytabinę nie miało natomiast wpływu na odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeprowadzonych radykalnych operacji. Z kolei w badaniu CAO/ARO/AIO-94 dołączenie oksaliplatyny do schematu okołoperacyjnej RT/CHT nie wiązało się z nasileniem toksyczności leczenia i pozwoliło na poprawę odsetka uzyskanych całkowitych regresji (16,5 vs. 12,8%; $p = 0,045$; LBA 3505). W badaniu niemieckiej grupy przedoperacyjna RT/CHT z zastosowaniem kapecytabiny pozwoliła zwiększyć odsetek chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź potwierdzoną w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym oraz wydłużyć czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*). Dotyczyło to zwłaszcza chorych, u których stwierdzono zespół ręka–stopa w 3. stopniu toksyczności (3-letni DFS: 83,2 vs. 66,6%; $p = 0,031$; 5-letni OS: 91,4 vs. 66,6%; $p = 0,0001$; abstr. 3504). Wydaje się, że kapecytabina może stanowić alternatywę dla fluorouracylu, podczas gdy rola oksaliplatyny w tym zastosowaniu jest dyskusyjna.

Rola uzupełniającej CHT, zwłaszcza z udziałem oksaliplatyny u chorych na raka jelita grubego w II stopniu

zaawansowania, pozostaje przedmiotem kontrowersji. Analiza podgrup chorych w badaniu *Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer* (MOSAIC) (ASCO 2010, abstr. 3524) wykazała, że u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, określanym jako cecha T4 w połączeniu z liczbą ocenionych węzłów chłonnych poniżej 12, uzupełniająca CHT zawierająca oksaliplatynę pozwala na wydłużenie DFS, ale nie wpływa na OS. Tymczasem retrospektywna analiza DFS i OS w grupie około 3000 chorych w II stopniu zaawansowania otrzymujących oksaliplatynę w ramach czterech badań klinicznych *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), wykazała brak korzyści z dołączenia oksaliplatyny do schematu uzupełniającej CHT, także w powyżej określonej grupie ryzyka (poprawa 5-letniego OS o 2–3%; abstr. 3507). W tej sytuacji istotnym zagadnieniem pozostaje poszukiwanie czynników pozwalających na dokładniejsze określenie ryzyka nawrotu i odpowiedzi na leczenie.

Poprzednio duże zainteresowanie wzbudziły wyniki badania NSABPC-08 (ASCO 2009, LBA 4), w którym uzupełniająca CHT FOLFOX6 u chorych w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego skojarzono z podawanym przez 12 miesięcy w dawce 5 mg/kg monoklonalnym przeciwciałem — bewacyzumabem. W czasie obserwacji o medianie wynoszącej 36 miesięcy nie stwierdzono korzyści związanej z podawaniem bewacyzumabu w porównaniu z wyłączną CHT, zarówno w II, jak i w III stopniu zaawansowania. Kolejna analiza tego badania, z dłuższym okresem obserwacji, potwierdza wcześniejsze wyniki (abstr. 3508). Analiza fenotypu guza w przypadku wznowy choroby nie potwierdziła wcześniejszych obaw, sugerujących wzrost agresywności guza u chorych otrzymujących antyangiogenną terapię. Podobnie w kolejnym badaniu z udziałem bewacyzumabu i oksaliplatyny (schematy FOLFOX4, XELOX) w uzupełniającym leczeniu chorych w II i III stopniu zaawansowania (AVANT), korzystny efekt związany z podawaniem bewacyzumabu odnotowano wyłącznie w 1. roku obserwacji (abstr. 3509).

Występująca w około 40% raków jelita grubego mutacja genu *KRAS* w kodonie 12/13 jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie cetuksymabem. Obejmująca około 600 chorych retrospektywna analiza badań z udziałem cetuksymabu wykazała, że korzyść związana z tym lekiem może być również zależna od rodzaju mutacji [7]. Chorzy ze zlokalizowaną w kodonie 13. mutacją G13D odnoszą większą korzyść z leczenia cetuksymabem w porównaniu z chorymi z innymi mutacjami tego genu. Co ciekawe, korzyść ta jest podobna do uzyskiwanej u chorych bez mutacji. Podobne obserwacje pochodzą z łącznej analizy badań CRYSTAL i OPUS (abstr. 3511). Wydaje się, że mutacja G13D jest niekorzystnym czynnikiem rokowni-

czym, a dołączenie cetuksymabu w tej grupie chorych poprawia wyniki leczenia.

U chorych na raka żołądka z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (cecha T3/T4 lub zajęcie węzłów chłonnych) nie ma ogólnie przyjętego standardu okołooperacyjnego leczenia. Opublikowana w 2008 r. metaanaliza wykazała korzyść z uzupełniającej CHT, jednak dotychczas nie określono najlepszego sposobu leczenia [8]. W badaniu CLASSIC wykazano, że 6-miesięczna uzupełniająca CHT przy użyciu schematu XELOX pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego i odległego oraz poprawę 3-letniego DFS (74% vs. 60%; HR = 0,56; p < 0,0001; LBA 4002). Od czasu opublikowania wyników badania INT 0016 u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi często stosowana jest również pooperacyjna RT/CHT z udziałem fluorouracylu i folinianu wapnia [9]. Z kolei w badaniu *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (MAGIC) korzyść porównywalną do pooperacyjnej RT/CHT uzyskano pod wpływem przedoperacyjnej CHT według schematu ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl). Próba połączenia wyników tych badań poprzez zastąpienie fluorouracylu i folinianu wapnia przez ECF w schemacie RTH nie przyniosła oczekiwanych korzyści (abstr. 4003).

Czerniaki

Zagadnienie czerniaków omówił dr hab. med. Piotr Rutkowski.

Największe zainteresowanie podczas tegorocznego kongresu ASCO wzbudziły doniesienia dotyczące czerniaka. W plenarnej sesji przedstawiono wyniki badania *BRAF Inhibitor in Melanoma 3* (BRIM3), w którym stosowano doustny, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy *BRAF* — wemurafenib — w porównaniu z dakarbazyną u chorych na czerniaka z obecnością mutacji genu *BRAF*^{V600E} (LBA 4). Mutacja ta dotyczy około 45–60% przypadków czerniaka i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [10]. Leczenie selektywnymi inhibitorami kinazy *BRAF* w tej grupie chorych pozwala osiągnąć około 60% odpowiedzi i poprawę PFS (ASCO 2010; abstr. 8000, 8501, 8503). Leczenie wemurafenibem pozwoliło uzyskać znacznie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z dakarbazyną (48% vs. 5,5%), a także obniżyć o 74% ryzyko progresji choroby (p < 0,0001) i o 63% ryzyko zgonu (p < 0,0001). U większości chorych odpowiedź uzyskano w okresie pierwszych dwóch miesięcy podawania leku, a mediana odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiąca. Korzyść z leczenia stwierdzono we wszystkich podgrupach chorych, również o skrajnie niekorzystnym rokowaniu — z wysokim stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i w stopniu

zaawansowania M1c. Tolerancja leczenia wemurafenibem była względnie dobra, przy czym zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko występowania nieswoistych skórnych reakcji nadwrażliwości oraz wtórnych, niemelanocytarnych nowotworów skóry. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w sierpniu bieżącego roku zarejestrowała wemurafenib w leczeniu chorych na rozlanego lub nieoperacyjnego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF*^{V600E} określoną ściśle zdefiniowanym diagnostycznym testem (*cobas 4800 BRAF*^{V600} *Mutation Test*).

Interferon- α 2b stosuje się w uzupełniającym leczeniu u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania. Od lat trwają badania, których celem jest określenie czynników predykcyjnych związanych z odpowiedzią na lek. W badaniu *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18991* (EORTC 18991) korzyść z uzupełniającego leczenia pegylovanym interferonem α 2b odnieśli chorzy z obecnością owrzodzenia i przerzutami do wartowniczych węzłów (abstr. 8506b). Uzyskano obniżenie ryzyka nawrotu, w tym przerzutów odległych o 35% (HR = 0,65) i poprawę OS o 40% (HR = 0,59; p = 0,006). Wyniki badania EORTC 18991 uzasadniają stosowanie uzupełniającego leczenia interferonem w tej grupie chorych.

Dotychczasowe badania z udziałem monoklonalnego przeciwciała antyCTLA-4 — ipilimumabu — stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z polipeptydowymi szczepionkami i cytokinami pozwalają przypuszczać, że u chorych na czerniaka nadeszła „złota era” dla biernej immunoterapii. W kolejnym badaniu III fazy wykazano korzyść z dołączenia ipilimumabu do dakarbazyny w 1. linii leczenia chorych na rozlanego czerniaka (LBA 5). Co prawda skojarzone leczenie nie zwiększyło odsetka obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z monoterapią dakarbazyną, ale pozwoliło na wydłużenie jej trwania (19,3 vs. 8,1 miesiąca). Potwierdza to wcześniejsze próby stosowania ipilimumabu u poprzednio leczonych chorych w III i IV stopniu (ASCO 2010, LBA 4). W kolejnym badaniu potwierdzono aktywność i bezpieczeństwo ipilimumabu u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu (abstr. 8581). Odsetek całkowitych przeżyć po roku i 2 latach wyniósł odpowiednio 31% i 26%. Wydaje się, że w strategii leczenia czerniaka należy uwzględnić odmienną kinetykę działania ipilimumabu i inhibitorów *BRAF* — chorzy z dużą masą nowotworu w celu uzyskania szybkiej kontroli objawów powinni otrzymać w 1. linii leczenia inhibitor *BRAF*, natomiast u chorych z minimalnymi objawami można rozważyć CHT i rozpoczęcie podawania ipilimumabu w momencie progresji choroby. Istnieją również przesłanki do łączenia leków, ponieważ zahamowanie szlaku *BRAF* zwiększa prezentację antygenów czerniaka limfocytom T i moduluje odpowiedź immunologiczną.

Mięsaki

Tematykę mięsaków przedstawił dr hab. med. Piotr Rutkowski.

Podczas plenarnej sesji przedstawiono wyniki uzupełniającego leczenia trwającego 12 lub 36 miesięcy u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) o wysokim ryzyku nawrotu (guz > 10 cm i liczba mitoz powyżej 10/50, guz > 5 cm i liczba mitoz powyżej 5/50, pęknięcie guza podczas operacji; LBA 1). Dłuższe leczenie imatynibem pozwoliło uzyskać poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i odsetka 5-letnich OS (92% vs. 82%; HR = 0,45, p = 0,019). Wyniki tego badania oraz doświadczenia w leczeniu imatynibem w zaawansowanych stadiach GIST wskazują, że OS wiąże się z masą guza.

W kolejnej pracy, pochodzącej z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich Centrum Onkologii w Warszawie, u chorych na GIST otrzymujących w 2. linii sunitynib wykazano ścisłą zależność pomiędzy odpowiedzią na leczenie a rodzajem pierwotnych mutacji i wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. Korzyść z leczenia sunitynibem odnieśli chorzy bez mutacji lub z jej obecnością w eksonie 9. genu *KIT*, a także z występującym w trakcie leczenia nadciśnieniem tętniczym (wzrost wartości ciśnienia skurczowego powyżej 140 mm Hg i rozkurczowego powyżej 90 mm Hg lub pogorszenie kontroli u chorych z wcześniejszym nadciśnieniem tętniczym; abstr. 10017). Wydaje się zatem, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego można traktować jako surogat antyangiogennego działania leku. Ponadto w badaniu tym potwierdzono aktywność sunitynibu w 2. linii leczenia opornego na imatynib GIST.

Rak piersi

Temat raka piersi przedstawił prof. dr hab. med. Jacek Jassem.

Tamoksyfen i raloksyfen zmniejszają względne ryzyko raka piersi o około 38% i są zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych w profilaktyce raka piersi. Zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (zwłaszcza w przypadku tamoksyfenu), w tym raka trzonu macicy, udaru mózgu, czy zakrzepicy, powodują, że leczenie to otrzymuje jedynie 4% kobiet o zwiększonym ryzyku zachorowania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że zwiększona ekspresja aromatazy w gruczole piersiowym wiąże się z miejscowym, niezależnym od obwodowego zwiększeniem stężenia estrogenów i zwiększa ryzyko stanów przednowotworowych oraz raka piersi [11]. Co więcej, istnieje związek pomiędzy polimorfizmem genu *CYP19A1* kodującym aromatazę a metabolizmem estrogenów i ryzykiem raka piersi oraz

trzonu macicy [12]. W badaniu *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3* (NCIC CTG MAP.3) po raz pierwszy wykazano skuteczność jednego z inhibitorów aromatazy — eksemestanu — w profilaktyce raka piersi u kobiet po menopauzie w wieku ≥ 35 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania [wiek > 60 rż., wskaźnik Gaila > 1,66%, wcześniejsze rozpoznanie atypowego przerostu nabłonka przewodowego (ADH, *atypical ductal hyperplasia*), atypowego przerostu nabłonka gruczołowego (ALH, *atypical lobular hyperplasia*), raka zrazikowego *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*), wcześniejszego raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) po amputacji piersi, z wyłączeniem nosicielek mutacji genów *BRCA*; abstr. LBA 505] [13]. Farmakologiczna profilaktyka eksemestanem pozwoliła zmniejszyć o 2/3 względne ryzyko naciekającego raka piersi (z 0,55 do 0,19% rocznie), zwłaszcza z ekspresją steroidowych receptorów, przy zwiększonym, ale o niewielkim stopniu nasilenia odsetku niepożądanych objawów. Liczba kobiet, które musiałyby otrzymać leczenie eksemestanem przez 5 lat w celu uniknięcia jednego raka (NTT, *number needed to treat*) wyniosła 26 i była niższa w porównaniu z wcześniejszymi danymi dotyczącymi tamoksyfenu (95 kobiet). Wątpliwości budzi mało precyzyjna definicja „wysokiego ryzyka” i brak w grupie kontrolnej aktywnego leku (tamoksyfenu lub raloksyfenu), co pozwoliłoby ustalić najlepszą strategię. Niewielka jest również moc testów — w 3-letniej obserwacji w grupie otrzymującej placebo stwierdzono 32 przypadki raka. Tymczasem trudno określić, czy profilaktyka inhibitorem aromatazy znajdzie zastosowanie w klinicznej praktyce.

Ekspresja receptorów estrogenowych w komórkach raka piersi występuje u około 30% chorych z nosicielstwem mutacji genu *BRCA1* i u 70% z nosicielstwem mutacji *BRCA2*. U nosicielek mutacji *BRCA1* usunięcie jajników przed menopauzą zmniejsza o połowę ryzyko zachorowania na raka piersi, co sugeruje hormonalny efekt interwencji. Profilaktyczna rola tamoksyfenu nie jest jednak w tej grupie ustalona. W obserwacyjnym badaniu u obciążonych mutacją genów *BRCA* chorych na raka piersi oceniono retrospektywnie wpływ leczenia tamoksyfenem na ryzyko i fenotyp raka drugiej piersi (abstr. 1500). Leczenie tamoksyfenem zmniejszyło ryzyko raka piersi zarówno u nosicielek mutacji *BRCA1*, jak i *BRCA2* (odpowiednio: HR = 0,37; p = 0,002; i HR = 0,24; p < 0,001). Efekt ten był znamienny w dwóch najliczniejszych grupach chorych: nosicielek mutacji *BRCA2*, u których rozwinął się rak piersi z ekspresją receptora estrogenowego (HR = 0,22; p < 0,001), oraz nosicielek mutacji *BRCA1* bez ekspresji tego receptora (HR = 0,29; p = 0,005).

Interesujące są także wyniki badania, w którym oceniono wpływ zastępczej hormonoterapii (HTZ) na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA* podda-

nych profilaktycznej owariektomii (abstr. 1501). Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) idealny wiek do zabiegu w tej grupie chorych to 35–40 lat, co pozwala zmniejszyć odsetek raka jajnika i piersi oraz obniżyć umieralność. Jednocześnie tak wczesna menopauza powoduje wiele niekorzystnych następstw ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz kostnego. Wyniki badania *Women's Health Initiative* (WHI) wykazały wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących HTZ zawierającą estrogeny w połączeniu z gestagenami w porównaniu z monoterapią estrogenami [14]. W innym badaniu stwierdzono natomiast niekorzystny wpływ HTZ na ryzyko nawrotu u chorych na raka piersi po radykalnym leczeniu [15]. Jednocześnie przedstawiona podczas *San Antonio Breast Cancer Symposium* w 2010 r. kolejna analiza badania WHI z uwzględnieniem rodzaju stosowanej hormonoterapii wykazała, że HTZ zawierająca wyłącznie estrogeny u kobiet po histerektomii zmniejsza ryzyko raka piersi o 35–40%, co sugeruje odmienny efekt działania endo- i egzogennych estrogenów [16]. W dotychczasowych badaniach nie wykazano wpływu HTZ na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA* [17, 18]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przedstawionym podczas ASCO — w okresie 5-letniej obserwacji liczba raków piersi w grupie nosicielek mutacji *BRCA* po owariektomii nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą HTZ (bez uwzględnienia jej rodzaju) a grupą otrzymującą placebo (HR = 0,78).

Podstawowym celem systemowego przedoperacyjnego leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi jest uzyskanie regresji umożliwiającej wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego. U chorych z cechą HER2 dołączenie trastuzumabu do wstępnej CHT 2-krotnie zwiększa odsetek uzyskiwanych patologicznych remisji całkowitych (pCR, *pathologic complete response*) [19, 20]. Podwójna blokada HER2 (poprzez dodanie do trastuzumabu odpowiednio lapatynibu lub pertuzumabu) w skojarzeniu z indukcyjną CHT w ramach badań *Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation* (Neo-ALLTO) i *Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation* (Neo-Sphere) pozwoliła na dalsze zwiększenie odsetka regresji [21, 22]. Jednocześnie w badaniu Neo-ALLTO u około 35% chorych konieczne było zmniejszenie dawki lapatynibu. W kolejnych 3 badaniach przedstawionych podczas tegorocznego ASCO wykazano poprawę w zakresie odsetka pCR pod wpływem podwójnej blokady HER2, zwłaszcza u chorych bez ekspresji estrogenowego receptora (abstr. 505, 506, 507). Co więcej, wyniki badania *Translational Breast Cancer Research Consortium* (TBCRC) sugerują, że u dużej części chorych można osiągnąć pCR, stosując wyłącznie leczenie ukierunkowane molekularnie bez udziału CHT (abstr. 505). Tymczasem jednak po-

dwójnej lub wyłącznej blokady HER2 nie zaleca się jako standardowego postępowania we wczesnym raku piersi [23].

Duże zainteresowanie wzbudziły przedstawione analizy biomarkerów odpowiedzi na lapatynib. W przedklinicznych i klinicznych badaniach wykazano, że ekspresja p^{95} HER2 (tzw. „odciętej” formy receptora) wiąże się z opornością na trastuzumab. Istniały przesłanki, że guzy p^{95} HER2 mogą zachować wrażliwość na inhibitory kinaz [24, 25]. W retrospektywnej analizie wyników badania GeparQuattro nieoczekiwanie okazało się jednak, że u chorych otrzymujących indukcyjne leczenie trastuzumabem ekspresja p^{95} HER2 wiązała się z wyższym odsetkiem pCR (59% vs. 24% u chorych bez ekspresji, $p < 0,001$) (abstr. 530). Jednocześnie w innym badaniu — CHER-LOB — wykazano negatywną korelację pomiędzy ekspresją p^{95} HER2 a pCR u chorych leczonych lapatynibem (abstr. 507). Z kolei wyniki retrospektywnego badania *Central and East European Oncology Group* (CEEEOG) u chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych trastuzumabem wykazały, że zwiększona ekspresja p^{95} HER2 mierzona nowym testem opartym na technologii VeraTag wiąże się z krótszym czasem do progresji (HR = 1,9, $p < 0,018$; abstr. 586).

Rozczarowanie przyniosły wyniki badania III fazy u chorych na rozsianego raka piersi typu „potrójnie ujemnego”, w którym porównano CHT z udziałem gemcytabiny i karboplatyny (GC) z dodatkiem lub bez dodatku niskocząsteczkowego inhibitora PARP [*Poly(ADP-ribose) polymerase*] — iniparyb (abstr. 1007). We wcześniejszym badaniu II fazy z randomizacją w grupie otrzymującej iniparyb uzyskano wydłużenie mediany PFS o 3,3 miesiące i OS o 5,7 miesiący (HR odpowiednio 0,342, $p < 0,0001$ i 0,348, $p = 0,0005$), a także potrojenie udziału obiektywnych odpowiedzi (48% vs. 16%; $p = 0,002$) [26]. W badaniu III fazy dołączenie iniparybu do schematu GC nie poprawiło jednak wskaźników przeżycia i odsetka obiektywnych odpowiedzi, a różnica w medianie PFS pomiędzy grupami wyniosła tylko 1 miesiąc (4,1 vs. 5,1; HR = 0,79; $p = 0,027$). Ocenę OS utrudnia zastosowanie iniparybu u większości chorych w kontrolnej grupie w momencie progresji. Analiza podgrup wykazała nieco większą skuteczność leku u chorych otrzymujących iniparyb w II/III linii (PFS 4,2 vs. 2,9; HR = 0,67 i OS 10,8 vs. 8,1; HR = 0,65). Wydaje się, że odpowiedź na leczenie iniparybem może wiązać się z heterogennością potrójnie ujemnej postaci raka piersi [27]. Niezależnie od tego pojawiły się również wątpliwości dotyczące efektu hamowania PARP przez iniparyb.

Dotychczas lapatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do mózgu stosowano po niepowodzeniu RT. Przedstawione podczas ostatniego kongresu ASCO wyniki prospektywnego badania francuskiej grupy badawczej *Fédéra-*

tion Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) wskazują, że skuteczna może być także odwrotna sekwencja (abstr. 509). W badaniu tym oceniono odpowiedź na leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami do mózgu, u których wcześniej nie stosowano paliatywnej RT na tę okolicę. W grupie tej aż u 67% chorych uzyskano zmniejszenie objętości ognisk przerzutowych o $\geq 50\%$ i u 58% chorych towarzyszyła temu poprawa stanu neurologicznego. Mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, a czasu do napromieniania mózgu — 7,8 miesiąca. Udział 6-miesięcznych przeżyć wynosił aż 91%, mimo że u większości chorych mózg stanowił pierwszą lokalizację niepowodzenia leczenia. Wyniki tych badań wskazują, że ta forma farmakoterapii może stanowić atrakcyjną alternatywę dla niezwłocznej RT przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne, zwłaszcza z randomizacją, aby ustalić optymalny schemat postępowania w tej grupie chorych. Tymczasem standardową metodą paliatywnego leczenia chorych na raka piersi w dobrym stanie ogólnym z przerzutami do mózgu pozostaje napromienianie.

Radioterapia

Zagadnienie radioterapii przedstawiła dr med. Monika Rucińska.

Radioterapia stanowi niezbędną składową leczenia chorych na raka piersi poddanych oszczędzającemu zabiegowi (BCT, *breast conservative therapy*), bowiem zmniejsza ona znacząco ryzyko miejscowej wznowy i zgonu. Obszar RT obejmuje całą pierś, z podaniem dodatkowej dawki na łożę po usuniętym guzie. W badaniu NCIC CTG MA.20 kanadyjskiej grupy badawczej u chorych po BCT z zajęciem węzłów chłonnych lub wysokim ryzykiem nawrotu i cechą N0 (guz ≥ 5 cm, lub ≥ 2 cm z cechą ER-, G3 lub z obecnością naciekania naczyń chłonnych i liczbą usuniętych węzłów chłonnych < 10) wykazano korzyść z napromieniania dawką 45 Gy podaną w 25 frakcjach dodatkowych pól obejmujących regionalne węzły chłonne: nadobojczykowe, górnego piętra pachy i piersiowe wewnętrzne (LBA 1003). Pod wpływem napromieniania tych obszarów uzyskano poprawę 5-letnich DSF (89,7% vs. 84%; HR = 0,67; $p = 0,003$), obniżenie odsetka wznów miejscowych o 2,3% i przerzutów odległych o 4,6% (odpowiednio HR = 0,58; $p = 0,02$ i HR = 0,64; $p = 0,002$), jednak bez znamienego wpływu na 5-letni OS (90,7 vs. 92,3%; HR = 0,76; $p = 0,07$). Poprawę tę uzyskano kosztem nieznacznie zwiększonego ryzyka popromiennych powikłań. Wyniki badania MA.20 sugerują, że u chorych z cechą N+ leczonych poddanych BCT pooperacyjna RT powinna być rozszerzona na pola węzłowe.

Nowotwory ginekologiczne

Temat nowotworów ginekologicznych przedstawiła dr med. Aleksandra Łacko.

Dotychczas nadal nie określono roli bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika. W badaniu *Gynecologic Oncology Group 0218* (GOG 0218) przedstawionym podczas zeszłorocznego ASCO skojarzenie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie przez 15 miesięcy (16 cykli) z CHT paklitakselem i karboplatiną (PK) w uzupełniającym leczeniu chorych w III/IV stopniu zaawansowania według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) pozwoliło wydłużyć PFS o 3,8 miesiąca, jednak bez wpływu na OS (ASCO 2010, abstr. LBA1). W kolejnym badaniu III fazy (ICON7) bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg co 3 tygodnie stosowano podczas standardowej uzupełniającej CHT i w leczeniu podtrzymującym (łącznie przez 12 miesięcy; abstr. 5006). W badaniu tym, w przeciwieństwie do badania GOG 0218, do leczenia włączono również chore z niższym stopniem zaawansowania: I/II i wysokim ryzykiem nawrotu. Ponadto mniejszy był udział chorych w III stopniu zaawansowania według FIGO poddanych suboptymalnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu. Skojarzone leczenie z udziałem bewacyzumabu wydłużyło czas do progresji o 2,4 miesiąca (19,8 vs. 17,4 miesiąca; HR = 0,87; $p = 0,039$), jednak ponownie bez wpływu na OS. W analizie podgrup u chorych z wysokim ryzykiem (III stopień zaawansowania wg FIGO i zmiany po cytoredukcji przekraczające 1 cm lub IV stopień wg FIGO), czyli grupa podobna jak w badaniu GOG 0218, stwierdzono wydłużenie mediany OS o 7,8 miesiąca (36,6 vs. 28,8 miesiąca; HR = 0,64, $p = 0,002$). Podobnie w leczeniu pierwszego nawrotu u chorych wrażliwych na cisplatinę skojarzenie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie w połączeniu z gemcytabiną i karboplatiną pozwoliło zwiększyć o 20% odsetek obiektywnych odpowiedzi i wydłużyć o 3 miesiące PFS (HR = 0,484, $p < 0,0001$; LBA. 5007). Ponadto okresowa analiza wykazała trend w kierunku poprawy OS (35,5 vs. 29,9 miesiąca, $p = 0,094$). Profil toksyczności w grupie chorych leczonych bewacyzumabem był typowy, częściej występował białkomocz, nadciśnienie tętnicze i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacje, przetoki, martwica). Wyniki przedstawionych badań potwierdzają pewną aktywność i względne bezpieczeństwo leczenia bewacyzumabem u chorych na raka jajnika. Jednocześnie szacowany na 230 000 dolarów koszt wydłużenia DFS o 1 rok sprawia, że trudno oczekiwać szybkiej zmiany dotychczasowych standardów postępowania.

Olaparyb jest doustnym inhibitorem PARP, aktywnym w leczeniu chorych na surowiczego raka jajnika, bez dziedzicznej mutacji i z mutacją genów *BRCA1/2*. W leczeniu pierwszego nawrotu u chorych

na niskozróżnicowanego, surowiczego i wrażliwego na pochodne platyny raka jajnika, zastosowanie olaparybu po wstępnej CHT wydłużyło medianę PFS o 4 miesiące (HR = 0,35; $p < 0,00001$; abstr. 5003). Profil toksyczności leczenia nie różnił się od obserwowanych w dotychczasowych badaniach. Z kolei inny lek zaliczany do inhibitorów PARP — iniparyb — w skojarzeniu z gemcytabiną i karboplatiną pozwolił na poprawę wyników leczenia w pierwszym nawrocie u chorych na raka jajnika, zarówno wrażliwych (abstr. 5004), jak i niewrażliwych na pochodne platyny (abstr. 5005).

Leczenie wspomagające

Problematykę leczenia wspomagającego omówiła dr med. Renata Zaucha.

Zaburzenia poznawcze są częste u chorych na nowotwory otrzymujących systemowe metody leczenia. Dotychczas nie poznano patomechanizmu tego zjawiska, określanego jako *chemo-brain* („mózg po chemioterapii”). W jednym z badań u chorych na raka piersi otrzymujących CHT wykazano związek pomiędzy pojawiającymi się zaburzeniami pamięci a stężeniem rozpuszczalnego receptora typu 2 dla czynnika martwicy guza (sTNFr2, *soluble tumour necrosis factor receptor 2*) oraz zlokalizowanymi w płatach czołowych zmianami metabolizmu w badaniu PET (abstr. 9008). Ponadto w analizie polimorfizmów wykazano związek pomiędzy obecnością alleli GG TNF-308 a pogorszeniem funkcji poznawczych po CHT. Zablokowanie sTNFr2 może stanowić potencjalny cel w leczeniu tego powikłania.

Nadal trwają poszukiwania skutecznych metod leczenia opóźnionych nudności. W badaniu II fazy *Community Clinical Oncology Program* (CCOP) u chorych otrzymujących wysokoemetogenną CHT oceniono wartość kilku schematów leczenia z udziałem deksametazonu, antagonistów receptora 5-HT₃ — palonosetronu i granisetronu oraz prochlorperazyny i aprepitantu — wybiórczego antagonisty receptorów neurokininowych 1 (abstr. 9012). Dołączenie deksametazonu w 2. i 3. dniu leczenia do prochlorperazyny i palonosetronu pozwoliło zmniejszyć nasilenie opóźnionych wymiotów. Wykazano, że palonosetron i granisetron w skojarzeniu z deksametazonem w 1. dniu i prochlorperazyną w 2. i 3. dniu w podobnym stopniu przeciwdziałają opóźnionym nudnościom i wymiotom. Natomiast aprepitant znamienne zmniejsza nasilenie opóźnionych wymiotów, ale nie ma wpływu na opóźnione nudności. Z kolei w innym badaniu — u chorych leczonych cisplatiną — wykazano wysoką skuteczność tego leku zarówno w kontroli nudności, jak i wymiotów (47% vs. 15%) (abstr. 9013).

Nowotwory układu moczowego

Temat nowotworów układu moczowego zreferował dr hab. med. Piotr Potemski.

Przedmiotem kontrowersji pozostaje leczenie bezobjawowego nawrotu biochemicznego [wzrost stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) > 3 ng/ml, bez innych uchwytnych cech rozsiewu] u chorych na raka stercza po radykalnej RT. Wydaje się, że opóźnienie hormonoterapii do czasu wystąpienia objawów nie pogarsza rokowania. W badaniu III fazy porównano dwie strategie hormonoterapii nawrotu biochemicznego — ciągłą i przerywaną blokadę analogiem luliberyny (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) w połączeniu z leczeniem antyandrogenowym (abstr. 4514). Wykazano, że ciągłe leczenie (tzw. maksymalna blokada androgenowa — MBA) nie poprawia wyników, jest natomiast obciążone znaczną toksycznością i pogarsza jakość życia. W dyskusji podkreślono znaczenie jakości życia chorych na raka stercza poddanych MBA. Należy pamiętać, że z uwagi na mechanizm działania hormonoterapii w raku stercza niepożądane objawy leczenia antyandrogenowego wbrew oczekiwaniom nie mijają natychmiast po jego przerwaniu, lecz zwykle utrzymują się przez kolejne kilka tygodni.

U chorych na opornego na hormonoterapię raka stercza z przerzutami do kości leczonych decetaksem i prednizonem oceniono rolę ryzedronianu (leku z grupy dwufosfonianów, który w badaniach przedklinicznych wykazywał także pewną aktywność przeciwnowotworową). Leczenie ryzedronianem nie wpłynęło na poprawę wskaźników przeżycia i nie zmniejszyło nasilenia bólu (abstr. 4518). Z kolei lepszy efekt przeciwbólowy i wydłużenie czasu do niepożądanego zdarzenia kostnego w grupie chorych otrzymujących wcześniej docetaksel uzyskano pod wpływem dodania do prednizonu octanu abirateronu, leku z grupy inhibitorów CYP17 blokującego syntezę androgenów (abstr. 4520).

Kabazytaksel, nowy półsyntetyczny taksoid, stosuje się w leczeniu chorych opornych na docetaksel. Kolejna analiza badań z udziałem kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem wykazała w tej grupie chorych wydłużenie OS, niezależnie od przyczyn zakończenia i czasu trwania wcześniejszej terapii docetaksem (pod warunkiem, że dawka docetakselu wyniosła co najmniej 225 mg/m²; abstr. 4525 i 4526) [28].

Do grupy celowanych leków stosowanych w raku nerki dołączył nowy doustny inhibitor receptorów 1–3 dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu — aksytynib. W badaniu III fazy porównano go z sorafenibem u chorych na raka nerki po wcześniejszym leczeniu z udziałem cytokin lub sunitynibu (abstr. 4503). Wydłużenie PFS na korzyść aksytynibu (6,7 vs. 4,7 miesiąca; HR = 0,665; $p < 0,0001$) było większe w grupie chorych

wcześniej leczonych cytokinami (12,1 vs 6,5 miesięcy; HR = 12,1 vs. 6,5 miesiąca; $p < 0,0001$) niż sunitynibem (4,8 vs. 3,4 miesiąca; $p = 0,0107$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla aktywności i sorafenibu wyniósł odpowiednio 19,4% i 9,4% ($p < 0,0001$). Mimo odmiennego profilu toksyczności obu leków analiza jakości życia nie wykazała między nimi istotnych różnic.

Miscellanea

Prof. dr hab. med. Rafał Dziadziuszko omówił inne kwestie poruszane podczas kongresu.

Radioterapia jest elementem skojarzonego leczenia po wcześniejszej CHT chorych na pierwotne chłoniaki mózgu. W badaniu G-PCNSL-SG-1 oceniono wartość tego postępowania u chorych z częściową i całkowitą odpowiedzią po wcześniejszej wysokodawkowej CHT z udziałem metotreksatu (abstr. 2004). Mediana PFS była dłuższa w grupie chorych poddanych konsolidującej RT, jednak bez wpływu na OS. Rokownicze znaczenie dla odpowiedzi na leczenie miały: płeć żeńska, brak konieczności stosowania steroidów w chwili włączenia do badania oraz obecność mniej niż dwóch zmian ogniskowych w rezonansie magnetycznym (MR, *magnetic resonance*). Do czynników związanych z OS należały natomiast wiek poniżej 60 lat, stan ogólny powyżej 70 w skali Karnowskiego, indeks masy ciała poniżej 25 i również obecność mniej niż dwóch zmian w badaniu MR. Radiochemioterapia z udziałem temozolomidu poprawia wyniki leczenia chorych na glejaka wielopostaciowego (GBM, *glioblastoma multiforme*), a występująca u 45% chorych na GBM hipermetylacja promotora genu *MGMT* wiąże się z dłuższym OS po zastosowaniu tego leku. W klinicznych badaniach wykazano, że przedłużone leczenie temozolomidem prowadzi do obniżenia aktywności *MGMT* w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i guza [29]. W badaniu III fazy RTOG0525 oceniono skuteczność standardowej i podwyższonej dawki temozolomidu. Intensyfikacja leczenia nie miała wpływu na wyniki leczenia, natomiast wiązała się ze znamienne wyższym odsetkiem limfopenii i zmęczenia (abstr. 2006). U 20–50% chorych na GBM po RT/CHT z udziałem temozolomidu w kontrolnym badaniu MR stwierdza się nowe zmiany lub wzmocnienie poprzednio opisywanych. Zmiany te mogą być tak zwaną rzekomą progresją ustępującą w trakcie dalszego leczenia lub rzeczywistą progresją, zatem ich rozróżnienie jest szczególnie ważne. Badanie MR z pomiarem parametrów perfuzji pozwala z wysoką czułością i swoistością na różnicowanie tych zmian (abstr. 2009). Ograniczeniem metody jest subiektywny wybór obszaru pomiaru przepływów.

Tradycyjnie zachęcam Państwa do zapoznania się z wirtualną wersją wykładów, dostępną na stronie

www.poasco.pl. Mam nadzieję, że spotkamy się za rok tuż przed finałem Mistrzostw Europy w Piłce Nożnej, a jednocześnie u progu rozpoczynającego się lata...

Piśmiennictwo

1. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. i wsp. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 24–35.
2. Kumar B., Cordell K.G., Lee J.S. i wsp. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-XL, and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3128–3137.
3. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
4. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. i wsp. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 351–360.
5. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
6. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. i wsp. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2010; 363: 1693–1703.
7. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F. i wsp. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304: 1812–1820.
8. Kozak K.R., Moody J.S. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 517–521.
9. Schwartz G.K., Winter K., Minsky B.D. i wsp. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1956–1962.
10. Cantwell-Dorris E.R., O’Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2011; 10: 385–394.
11. Diaz-Cruz E.S., Sugimoto Y., Gallicano G.I., Brueggemeier R.W., Furth P.A. Comparison of increased aromatase versus ER in the generation of mammary hyperplasia and cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 5477–5487.
12. Ahsan H., Whittemore A.S., Chen Y. i wsp. Variants in estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 and breast cancer risk: a family-based genetic association study. *Breast Cancer Res.* 2005; 7: R71–R81.
13. Goss P.E., Ingle J.N., Alés-Martínez J.E. i wsp. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2381–2389.
14. Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. i wsp. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Randomized Trial 2002; 289: 3243–3253.
15. Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. i wsp. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 475–482.
16. Chlebowski R.T. Menopausal hormone therapy influence on cancer incidence and related cancer mortality in the Women’s Health Initiative Randomized Trials. *Proc. SABCs 2010*; Abstract: S6-1.
17. Rebbeck T.R., Friebel T., Wagner T. i wsp. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7804–7810.
18. Eisen A., Lubinski J., Gronwald J. i wsp. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1361–1367.
19. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E. i wsp. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3351–3357.

20. Semiglazov V., Eiermann W., Zambetti M. i wsp. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011; 37: 856–863.
21. Gianni L., Pierńkowski T., Im Y.H. i wsp. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere') Proc SABCs 2010; Abstract S3-2.
22. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. i wsp. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): a phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. Proc SABCs 2010; Abstract S3-3.
23. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J. Panel members. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–1747.
24. Molina M.A., Saez R., Ramsey E.E. i wsp. NH₂-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 347–353.
25. Scaltriti M., Rojo F., Ocana A. i wsp. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 628–638.
26. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. i wsp. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 205–214.
27. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2011; 16: 61–70.
28. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. Prednisone plus cabazitaxle or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
29. Tolcher A.W., Gerson S.L., Denis L. i wsp. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyl transferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1004–1011.

Renata Duchnowska

Adres do korespondencji:

Dr med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
e-mail: rdt@wp.pl