

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Sprawozdanie ze „Spotkania Po ASCO 2012”, 29–30 czerwca 2012 r., Gdańsk

Best of ASCO 2012 meeting, 29–30 June 2012, Gdańsk

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu
Medycznego
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa
tel.: 22 681 71 10, faks: 22 681 84 37
e-mail: rdt@wp.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 4, 159–169
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Tegoroczne XI Spotkanie Po ASCO odbyło się w dniach 29–30 czerwca, tradycyjnie w Polskiej Filharmonii Bałtyckiej — pięknie położonej nad brzegiem Motławy, nieopodal urokliwej Gdańskiej Starówki. Kolejny raz Trójmiasto przywitało uczestników prawdziwie letnią atmosferą. Dopisała również frekwencja — udział w spotkaniu wzięło około 600 osób. Wahadło Foucaulta, które mieliśmy okazję podziwiać podczas towarzyskiego spotkania na dziedzińcu Politechniki Gdańskiej, przypominało nam o nieustannym ruchu Ziemi wokół własnej osi. My również znajdujemy się w ciągłym ruchu związanym głównie z naszą pracą zawodową i dobrze, że mimo to możemy co rok przedyskutować w gronie znajomych i przyjaciół z całej Polski najważniejsze doniesienia „zza Oceanu”.

Omówienie wszystkich przedstawionych zagadnień przekracza ramy niniejszego sprawozdania, przedstawiono w nim zatem prace o największym znaczeniu klinicznym.

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 4: 159–169

Biologia nowotworów i nowe leki

dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko

W ramach badania ABCSG-6 u chorych na raka piersi otrzymujących uzupełniające leczenie tamoksyfenem przeanalizowano liczbę kopii genu *ESR1* kodującego receptor estrogenowy alfa ($ER\alpha$; abstr. 10501). Zwiększoną liczbę kopii genu ($2 > ESR1/CEP6 \geq 1$) lub amplifikację ($ESR1/CEP6 \geq 2$) stwierdzono u 47% chorych. Cecha ta miała ścisły związek z czasem przeżycia wolnego od nawrotu i czasem przeżycia zależnego od raka piersi. Wykazano także ścisły związek pomiędzy zwiększoną liczbą kopii genu *ESR1* a ekspresją IHC $ER\alpha$ mierzoną w skali Allreda. Hormonoterapia tamoksyfenem była pierwszą terapią celowaną w leczeniu raka piersi, a jej skuteczność wiąże się ze stopniem ekspresji receptorów steroidowych. Wyniki tego badania, poza potwierdzeniem predykcyjnej wartości $ER\alpha$, mogą stanowić podstawy do poszukiwania bardziej precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do leczenia tamoksyfenem.

Obecność aktywujących mutacji w egzonach 19. i 21. w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) stanowi kryterium kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT). Efekt innych mutacji zlokalizowanych w różnych egzonach 7. chromosomu jest nieznany. W ramach French ERMETIC IFCT Network oceniono obecność mutacji genu *EGFR* w grupie ponad 10 000 chorych na NDRP (abstr. 10507). Rzadkie mutacje występujące w egzonach 18. i 20. lub złożone mutacje wykryto u 10% chorych. W tej grupie chorych udział odpowiedzi na IKT — erlotynib lub gefitynib — wynosił 20%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji — 6 miesięcy. Wydaje się, że poszerzenie panelu analizowanych mutacji genu *EGFR* pozwala odnieść korzyść z leczenia IKT większej liczbie chorych na NDRP.

Analiza somatycznych mutacji w guzach litych wymaga odpowiedniej ilości tkankowego materiału i jest trudna do powtórzenia na różnych etapach leczenia. DNA z guza u większości chorych jest obecne także w osoczu i może stanowić idealne źródło do stwierdze-

nia obecności mutacji na podstawie ilościowej reakcji PCR. Dotychczas wykonane analizy z zastosowaniem tej techniki wykazały dokładność diagnostyczną w zakresie 60–80%. Analiza mutacji genów *KRAS* i *BRAF* u 70 chorych na rozlanego raka jelita grubego w DNA wyizolowanym z krwi obwodowej i z pierwotnego guza wykazała prawie 100-procentową zgodność pomiędzy metodami przy czułości testu 89% i swoistości 100% (abstr. 10505). Wyniki tej analizy oraz innych prac opartych na technologii Sequenom — spektrometrii mas — czy BEAMing — cytofluorometrii przepływowej — otwierają nowe możliwości nieinwazyjnej diagnostyki molekularnej w onkologii.

Spośród nowych leków o aktywności wykazanej w badaniach I fazy na uwagę zasługuje inhibitor ALK — LDK 378 u chorych na NDRP z rearanzacją genu *ALK* (abstr. 3008). Istotne jest, że lek ten okazał się skuteczny również u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem — odpowiedź uzyskano aż u 81% chorych. Najczęstszymi niepożądanymi objawami terapii były biegunka oraz duszność. W innym badaniu I fazy oceniono maksymalną tolerowaną dawkę (MTD) dwóch doustnych leków: inhibitora PI3K — BKM120 oraz MEK1/2 — GSK1120212 w niewyselekcjonowanej grupie chorych na rozlane lite guzy z mutacją *RAS* lub *BRAF* (abstr. 3003). Głównymi niepożądanymi objawami były wysypka, hepatotoksyczność i zmęczenie, ale terapia w dawkach terapeutycznych była bezpieczna. Obiecującą aktywność skojarzenia obu wymienionych inhibitorów wykazano u chorych na raka jajnika z potwierdzoną mutacją *KRAS* i na czerniaka z mutacją *BRAF* lub *NRAS*.

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko

W badaniu EORTC 26951 chorzy na anaplastycznego skąpodrzewiaka po leczeniu operacyjnym zostali losowo przydzieleni do wyłącznej radioterapii lub radioterapii skojarzonej z późniejszą chemioterapią schematem PVC (6 cykli; abstr. LBA2). Skojarzone leczenie pozwoliło na wydłużenie zarówno czasu przeżycia wolnego od nawrotu, jak i całkowitego przeżycia (HR odpowiednio 0,66 i 0,75). Korzyść z chemioterapii dotyczyła przede wszystkim chorych z delecją 1p/19q w guzie (HR = 0,56). Dodatkowa analiza wykazała istotne znaczenie rokownicze mutacji genu dehydrogenazy izocytrynianowej 1 (*IDH1*) oraz metylacji promotora genu *MGMT*. Trudno jednak ocenić predykcyjną wartość tych zaburzeń, ponieważ w większości występowały one u chorych z delecją 1p/19q w guzie. Z kolei w badaniu RTOG9402 chorzy na anaplastycznego skąpodrzewiaka po leczeniu operacyjnym otrzymywali 4 cykle PCV, a na-

stępnie radioterapię lub wyłącznie radioterapię (abstr. 2008). Podobnie jak w badaniu EORTC 26951, chorzy z delecją 1p/19q w guzie odnieśli korzyść z leczenia: mediana OS w obu grupach wynosiła odpowiednio 14,7 i 7,3 roku (HR = 0,59; p = 0,03). Wyniki obu badań stanowią podstawę do zmiany obecnego standardu leczenia u chorych na anaplastycznego skąpodrzewiaka z delecją 1p/19q. Wydaje się, że następnym wyzwaniem w tej grupie chorych powinno być porównanie skuteczności sekwencyjnego leczenia RT → PCV lub PCV → RT ze skojarzonym leczeniem z użyciem radioterapii i temozolamidu. Z kolei w badaniu NOA-08 u chorych na glejaka wielopostaciowego lub gwiaździka anaplastycznego w wieku powyżej 65 lat porównano wyłączną radioterapię z wyłączną chemioterapią temozolamidem (abstr. 2000). W obu grupach nie wykazano różnic w czasie przeżycia bez nawrotu (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS). Metylacja promotora genu *MGMT* wiązała się jednak z lepszą odpowiedzią na chemioterapię, podczas gdy chorzy bez metylacji odnieśli większą korzyść z radioterapii.

Epidemiologia i profilaktyka

dr n. med. Renata Duchnowska

Otyłość w krajach uprzemysłowionych stanowi istotny problem społeczny. Z danych *International Obesity Taskforce* w Stanach Zjednoczonych wzrost BMI ≥ 30 dotyczy około 40% amerykańskiej populacji. W tej niechlubnej statystyce Polska z odsetkiem otyłych osób siegającym około 25% powoli „dogania” Stany Zjednoczone. Otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2 [1]. U około 16% chorych na raka piersi występuje cukrzyca. Nie wiadomo jednak czy cukrzyca zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Podczas kongresu ASCO 2012 przedstawiono obejmującą ponad 40 obserwacyjnych badań metaanalizę czynników ryzyka cukrzycy i raka piersi (abstr. 1509). Wykazano, że główne czynniki ryzyka raka piersi — otyłość i brak aktywności fizycznej — wiążą się równocześnie z ryzykiem występowania cukrzycy typu 2. Związek pomiędzy otyłością, cukrzycą i zwiększonym stężeniem insuliny był znamienny u chorych po menopauzie, a u chorych przed menopauzą wiązał się ze wzrostem stężenia peptydu c. Równocześnie aktywność fizyczna obniżała ryzyko zachorowania na raka piersi w grupie kobiet zarówno przed menopauzą, jak i po menopauzie. Metaanaliza nie wykazała zależności pomiędzy stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) a ryzykiem raka piersi, niezależnie od stanu menopauzalnego. W dyskusji wyników tej pracy omówiono dwa badania pochodzące odpowiednio z Danii i kanadyjskiej prowincji British Columbia, w których oceniono ryzyko wystąpienia różnych nowotworów,

w tym raka piersi u chorych na cukrzycę. Wysunięto hipotezę, że „zagszczenie” badań diagnostycznych w okresie diagnostyki związanej z zaburzeniami stężenia glukozy prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństwa rozpoznania w tym okresie raka piersi. W rzeczywistości jednak u chorych na cukrzycę nie stwierdza się zwiększonego ryzyka raka piersi, niezależnie od stosowanego leczenia [2, 3].

Niemale zamieszanie w ostatnich latach wprowadziły doniesienia sugerujące rakotwórcze działania analogów insuliny glarginy u chorych na cukrzycę. W związku z brakiem dowodów potwierdzających te przypuszczenia, w większości krajów nie zrezygnowano ze stosowania tej formy insuliny. W przedstawionej metaanalizie 14 badań, która objęła blisko milion chorych na cukrzycę, nie wykazano zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory nabłonkowe pod wpływem wolno działającego analogu insuliny (abstr. 1510). Ryzyko raka piersi oraz gruczołu krokowego było nieznacznie podwyższone, zsumowane HR wynosiło, odpowiednio, 1,14 (95% CI: 1,00–1,29) i 1,16 (95% CI: 1,03–1,30), natomiast ryzyko zachorowania na raka jelita grubego było niższe (HR = 0,73; 95% CI: 0,59–0,91). Ograniczeniem tej metaanalizy jest krótki okres obserwacji — mediana około 3 lata, stosowanie insuliny glarginy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz niejednorodna grupa kontrolna, do której włączono chorych otrzymujących różne rodzaje insuliny.

Do znanych czynników zwiększających ryzyko raka pęcherza moczowego należy m.in. cukrzyca. Ostatnio pojawiły się doniesienia o rakotwórczym działaniu przeciwcukrzycowych leków z grupy tiazolidynodionów (TZD) — glitazonów. Preparat rozyglitazonu — Actos — został wycofany ze sprzedaży we Francji i w Niemczech. W przedstawionej długoterminowej obserwacji potwierdzono, że leczenie TZD (niezależnie od rodzaju leku: pioglitazon czy rozyglitazon) przez ponad 5 lat w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (SU) zwiększa ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego (HR = 2,53; p = 0,03; abstr. 1503). Retrospektywny charakter badania nie pozwolił jednak na określenie wpływu wysokości dawki TZD na to ryzyko. Wybór leczenia spośród TZD i SU powinien uwzględniać zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego oraz korzyści i ograniczenia związane ze stosowaniem obu grup leków.

Hormonoterapia zastępcza (HTZ), zwłaszcza skojarzenie estrogenów z progestagenami, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi [4, 5]. Z kolei tamoksyfen zmniejsza względne ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 40% i jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w profilaktyce tego nowotworu. Ryzyko poważnych objawów niepożądanych przy stosowaniu tego leku, w tym raka trzonu macicy, udaru mózgu, czy zakrzepicy, powoduje jednak, że leczenie to otrzymuje jedynie około 4% kobiet o zwiększonym ry-

zyku zachorowania. W badaniu III fazy (HOT) u kobiet stosujących HTZ wykazano, że niska dawka tamoksyfenu (5 mg/dzień/przez 5 lat) jest również skuteczna w tej profilaktyce, pozwalając zmniejszyć o 20% względne ryzyko raka piersi (abstr. 1500). Niepożądane objawy towarzyszące leczeniu były typowe dla tamoksyfenu: uderzenia gorąca, nocne poty, „upławy”. Stwierdzono również wyższe ryzyko występowania łagodnych polipów endometroidalnych: HR 4,74, ale bez wzrostu ryzyka raka trzonu macicy. W analizie podgrup wykazano, że korzyść z profilaktyki niską dawką tamoksyfenu odnoszą zwłaszcza kobiety stosujące HTZ krócej niż przez 5 lat od wystąpienia menopauzy, a w przypadku wystąpienia raka piersi częściej obserwowano korzystniejszy fenotyp — luminalny A. Doniesienia o rakotwórczym wpływie HTZ spowodowały, że w badaniu HOT nie osiągnięto zakładanej pierwotnie liczby uczestniczek, co przy względnie małej liczbie zdarzeń ograniczyło moc statystycznych porównań.

Wspomniane zwiększone ryzyko raka piersi i związanej z nim umieralności pod wpływem HTZ (estrogen + progestagen; E + P) wykazano w 2 badaniach III fazy *Women's Health Initiative* (WHI) [5, 6]. Jednocześnie u chorych stosujących HTZ częściej wykonuje się badania przesiewowe — mammografię, co prowadzi do rozpoznania raka piersi o niższym stopniu zaawansowania i jednocześnie hormonowrażliwego, co mogłoby sugerować u nich lepsze rokowanie [7–9]. Przedstawiona podczas ASCO łączna analiza 4 badań WHI w grupie ponad 40 tysięcy kobiet potwierdziła zwiększone ryzyko zachorowania na inwazyjnego raka piersi u kobiet stosujących HTZ (HR 1,55; p = 0,001; abstr. 1501). Przebieg kliniczny w grupach stosujących i niestosujących HTZ okazał się jednak podobny. Co więcej, zwiększone ryzyko zachorowania w grupie HTZ wpłynęło na wzrost umieralności. Mając do wyboru zróżnicowane warianty HTZ, należy zatem unikać, zwłaszcza u kobiet po histerektomii, stosowania skojarzenia estrogenów z progestagenami.

Raki regionu głowy i szyi

dr n. med. Monika Rucińska

Od lat rola indukcyjnej chemioterapii poprzedzającej równoczesną chemioradioterapię (CRT, *chemoradiotherapy*) u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane nowotwory regionu głowy i szyi jest przedmiotem rozbieżnych opinii. Kolejne dwa badania III fazy dotyczące tego zagadnienia (De-CIDE — abstr. 5500 i PARADIGM — abstr. 5501) przedstawione podczas ASCO 2012 nie wykazały wyższości indukcyjnej chemioterapii schematem TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl) nad wyłączną CRT. Wydaje się, że indukcyjną chemioterapię należy rozważyć, w celu ewentualnego ułatwienia

radioterapii, wyłącznie u chorych z masywnym zajęciem węzłów chłonnych.

Wyniki prospektywnego badania RTOG 0522 przedstawione podczas ASCO 2011 nie potwierdziły korzyści z dołączenia cetuksymabu do CRT w leczeniu chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane nowotwory głowy i szyi. Obecnie cetuksymab jest stosowany w skojarzeniu z RT wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniami do CRT. Próba poprawy wyników leczenia w tej grupie chorych z wykorzystaniem innych leków hamujących receptor naskórkowego czynnika wzrostu: panitumumabu (abstr. 5502) oraz erlotynibu (abstr. 5503) również nie wpłynęła na poprawę wyników leczenia, natomiast wiązała się z nasileniem toksyczności.

Z kolei w 1. linii leczenia nawrotów lub u chorych w stadium uogólnienia nowotworu (badanie GORTEC 2008-03) dołączenie cetuksymabu do 4 kursów chemioterapii docetakselu z cisplatyną, a następnie kontynuacja stosowania leku do progresji pozwoliło wydłużyć medianę przeżycia bez progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia z 7,1 do 15,3 miesiąca (abstr. 5505). W tej grupie chorych cetuksymab jest obecnie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako podtrzymujące leczenie do progresji.

Radioterapia

dr n. med. Monika Rucińska

Jednoczasowa chemioterapia z radioterapią (CRT) jest przyjętym postępowaniem u chorych z ograniczoną postacią DRP. Zaleca się wczesne rozpoczęcie RT, to znaczy nie później niż w 2.–3. cyklu chemioterapii. W przedstawionym podczas ASCO badaniu III fazy wykazano, że rozpoczęcie radioterapii równocześnie z 1. lub 3. kursem chemioterapii pozwalało uzyskać podobny odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Radiochemioterapia od 3. kursu wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia neutropenicznej gorączki (odpowiednio 10,2% i 21,6%; $p = 0,02$) i zapalenia przełyku.

U chorych w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) klasyczna jednoczasowa CRT (schemat etopozyd i cisplatyna) w leczeniu miejscowo zaawansowanego NDRP może być szczególnie trudna do przeprowadzenia. W takich sytuacjach zasadne wydaje się wykorzystanie jako radiouczulacza karboplatyny w niskich dawkach (30 mg/m²). W badaniu III fazy porównano wyłączną radioterapię i schemat CRT z niską dawką karboplatyny. Równoczesna CRT pozwoliła uzyskać wyższy odsetek 3-letniego całkowitego przeżycia (odpowiednio 34,6% i 14,3%, HR = 0,64; $p = 0,0033$), wydłużenie mediany czasu do progresji (8,9 vs 6,9 mies.) i OS (22,4 vs 16,5 mies., $p = 0,003$), jednak kosztem nasilenia niepożądanych objawów, w tym neutropenii, zakażeń i dysfagii (abstr. 7017).

Leczenie chirurgiczne i w wybranych przypadkach uzupełniająca radioterapia jest standardem postępowania u chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania. Od lat wskazaniem do uzupełniającej radioterapii (brachyterapii oraz teleradioterapii) jest wysoki stopień histologicznej złośliwości (G3) lub naciekanie powyżej połowy błony mięśniowej macicy. Długoletnia obserwacja (mediana ponad 20 lat) w badaniu *The Oslo Study* wykazała brak wpływu teleterapii dodanej do brachyterapii na poprawę RFS i OS, a u chorych poniżej 60. rż. stwierdzono wręcz skrócenie OS i wzrost ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów (HR = 1,9; abstr. 5008). Brachyterapia z wykorzystaniem radu i teleradioterapia z dwóch przeciwstawnych pól (AP/PA) w dawce 20 Gy stosowana w ramach badania Oslo są jednak metodami historycznymi. Od lat w planowaniu leczenia wykorzystuje się wielopolowe techniki umożliwiające zaoszczędzenie otaczających tkanek zdrowych i podanie dawki terapeutycznej w wybranym obszarze leczenia, co pozwala na zmniejszenie odsetka wczesnych i późnych powikłań oraz poprawę miejscowej kontroli.

W leczeniu raka stercza w stadium zaawansowania T₃₋₄N₀/N_x lub T₂N₀/N_x i PSA > 40 lub PSA > 20 i stopień Gleasona > 8 radykalna radioterapia dodana do hormonoterapii (ADT, *androgen deprivation therapy*: orchidektomia lub agonista LH-RH) pozwoliła na zmniejszenie ogółem ryzyka zgonu (HR = 0,70; $p = 0,001$), jak i zgonów związanych z chorobą (HR = 0,46; $p < 0,0001$; abstr. 4509). W innych badaniach wykazano, że u chorych na miejscowo lub regionalnie zaawansowanego raka stercza bez objawów klinicznych, otrzymujących radykalną RT, wczesne rozpoczęcie hormonoterapii poprawia kontrolę miejscową i OS. Przedstawione podczas kongresu ASCO 2012 końcowe wyniki badania NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110 potwierdzają wartość skojarzenia RT z ADT w leczeniu chorych na raka stercza o wysokim ryzyku nawrotu.

Rak płuca

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Jednoczasowe lub sekwencyjne skojarzenie chemioterapii z radioterapią (CRT) jest standardem postępowania u chorych na NDRP w stadium miejscowego zaawansowania choroby. Nadal jednak istnieje wiele wątpliwości dotyczących schematu i liczby cykli chemioterapii. Niejasna jest również rola konsolidującej chemioterapii po CRT. W badaniu III fazy GILT (abstr. 7001) skojarzono jednoczasową radioterapię w całkowitej dawce 66 Gy w 33 frakcjach z 2 cyklami chemioterapii (winorelbina i cisplatyna). Następnie u chorych z obiektywną odpowiedzią w konsolidacji leczenia podawano 2 dodatkowe cykle chemioterapii lub stosowano wyłącznie leczenie objawowe. Zmody-

fikowany schemat CRT w połączeniu z konsolidacją nie poprawił wyników terapii. Nieco większą korzyść odnieśli chorzy z płaskonabłonkowym podtypem raka, w stopniu zaawansowania IIIA i w lepszym stanie ogólnej sprawności. W innym badaniu skojarzono radioterapię w dawce 64–68 Gy z pemetreksedem i cisplatyną lub karboplatyną, a następnie w konsolidacji leczenia zastosowano 3 cykle pemetreksedu (abstr. 7002). Odsetek 2-letnich przeżyć był nieznamienne wyższy w ramieniu z cisplatyną (58 vs 45%; $p = 0,27$). Wyniki obu badań nie uzasadniają zatem wprowadzenia konsolidującego leczenia po CRT. Podobnie mało przekonujące, głównie z powodu dużej heterogenności analizowanych badań, są wyniki systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego konsolidującego leczenia (abstr. 7000). Nie wykazano wpływu przedłużonego leczenia na czas całkowitego przeżycia (konsolidująca chemioterapia vs obserwacja, odpowiednio 18,5 i 18,1 mies.), ale jednocześnie nie stwierdzono nasilenia związanej z tym toksyczności. Nadal niejasna jest także rola podtrzymującego leczenia w rozsianym NDRP po indukcyjnej fazie obejmującej najczęściej 3–4 cykle chemioterapii. Przy krótszym czasie przeżycia wolnym od leczenia nieokreślone pozostają między innymi kryteria doboru do tej formy postępowania oraz jej wyższość nad ewentualną 2. linią leczenia. Podczas tegorocznego kongresu ASCO przedstawiono wyniki końcowej analizy przeżycia w badaniu PARAMOUNT (abstr. 7507). W tym badaniu kontynuowano leczenie pemetreksedem, stanowiącym jeden ze składników indukcyjnej CHT zawierającej także cisplatynę, u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca. Wykazano znamienne wydłużenie PFS (4,1 vs 2,8 mies.; HR = 0,62, $p < 0,0001$) oraz OS (13,9 vs 11,0 mies.; HR = 0,78; $p = 0,02$) przy zadowalającej tolerancji leczenia i braku różnic w jakości życia.

Szczególnie trudna jest decyzja o podjęciu paliatywnego systemowego leczenia w grupie chorych na rozsianego NDRP w niskim stanie sprawności (ECOG 2). W prospektywnym badaniu z randomizacją obejmującym tę grupę chorych wykazano wyższość dwulekowego schematu (pemetreksed z karboplatyną; ACU5) w porównaniu z monoterapią pemetreksedem w zakresie OS (odpowiednio 9,1 i 5,6 mies.; HR = 0,57, $p = 0,001$; abstr. 7506). Znamienne różnice na korzyść dwulekowego schematu stwierdzono również w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz PFS. W tej grupie częściej udało się zrealizować zaplanowane leczenie (z powodu mniejszej liczby wczesnych zgonów i przerw wynikających z progresji choroby), ale kosztem nieznamienne gorszej tolerancji. Wyniki badania nie uległy zmianie po wyłączeniu z analizy chorych na płaskonabłonkowego raka. Pewne wątpliwości budzą jednak brak analizy jakości życia i subiektywna ocena stanu ogólnego chorych oraz bardzo krótki czas obserwacji — mediana 6 miesięcy.

Za stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* przemawiają wyniki 6 badań z losowym doбором chorych, w których porównano skuteczność IKT i chemioterapii. W tym wskazaniu kolejny nowy lek z grupy IKT — afatynib (badanie LUX-Lung 3) — pozwolił w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z cisplatyną) na wydłużenie PFS u chorych z obecnością aktywujących mutacji *EGFR* (11,1 vs 6,9 mies.; HR = 0,58; $p = 0,0004$; abstr. 7500). W przypadku obecności najczęstszych mutacji *EGFR*, to znaczy w eksonach 19. i 21., różnica ta była większa odpowiednio 13,6 i 6,9 mies. (HR = 0,47; $p < 0,0001$). Wśród objawów niepożądanych leczenia afatynibem dominowały biegunka i zmiany skórne, natomiast chemioterapia związana była z wyższą mielotoksycznością, występowaniem zespołu zmęczenia oraz nudności i wymiotów. Jakość życia mierzona między innymi aktywnością domową i zawodową była lepsza u chorych otrzymujących afatynib. Wyniki badania LUX-Lung 3 wskazują, że obok znanych i skutecznych IKT — gefitynibu i erlotynibu — pojawił się w tej grupie nowy skuteczny lek [10].

W przypadku 2. linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w kilku badaniach, że efekt IKT niezależnie od obecności mutacji genu *EGFR* jest podobny do efektu chemioterapii. W badaniu TAILOR u chorych bez obecności mutacji *EGFR* porównano leczenie IKT i CHT docetaksemem (abstr. 7501). Chemioterapia wiązała się z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 14% i 2%; $p = 0,004$) i 6-miesięcznych przeżyć bez objawów progresji oraz wydłużeniem PFS (mediana odpowiednio 3,4 vs 2,4 mies.; HR = 0,70; $p = 0,016$), kosztem nieco wyższej toksyczności leczenia. Stan genu *KRAS* nie miał wpływu na wyniki. Wobec coraz częstszego wykorzystania IKT w 1. linii trudno jest znaleźć miejsce dla tego leczenia w 2. linii. Niezależnie od tego, wyniki badania TAILOR stanowią kolejny dowód uzasadniający potrzebę wykonania badań w kierunku obecności mutacji *EGFR* u chorych na zaawansowanego NDRP w kwalifikacji do systemowego leczenia.

Nowotwory przewodu pokarmowego

dr hab. n. med. Marzena Welnicka-Jaśkiewicz

W zaawansowanym raku żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego główne kierunki poszukiwania leków ukierunkowanych molekularnie obejmują blokadę szlaku receptorów c-MET i EGFR. W badaniu REAL3 dołączenie panitumumabu w dawce 9 mg/m² do schematu EOC (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina) nie miało jednak wpływu na PFS i spowodowało skrócenie mediany OS z 11,3 do 8,8 miesiąca (HR = 1,37, $p = 0,013$; abstr. LBA4000). Wśród niepożądanych

objawów u chorych leczonych anty-EGFR częściej obserwowano neutropenię, zapalenie błon śluzowych oraz rumień skóry. Jednocześnie reakcja skórna okazała się jedynym czynnikiem związanym z odpowiedzią na panitumumab (PFS 6,8 vs 3,6 mies.; $p < 0,001$, OS 10,2 vs 4,3; $p < 0,001$). Analiza mutacji *KRAS* i *PIK3CA* wykazała ich niekorzystne znaczenie rokownicze w raku żołądka, tymczasem jednak nie przedstawiono analizy dotyczącej ich wartości predykcyjnej.

Jednym z częstszych niepożądanych objawów leczenia sorafenibem u chorych na wątrobowokomórkowego raka (HCC) jest „zespół ręka–stopa” (ZRS). W profilaktyce ZRS skuteczny okazał się krem z mocznikiem. Apteki i sklepy kosmetyczne oferują bogaty asortyment produktów zawierających 5–10% mocznika. Mniejsze nasilenie ZRS, oprócz poprawy jakości życia chorych, pozwoliło na utrzymanie należytnej dawki sorafenibu w leczeniu HCC (abstr. 4008).

W badaniu DREAM u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (RJG) z obiektywną odpowiedzią na 1. linię chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem oceniono efekt kontynuacji bewacyzumabu z dodatkiem lub bez dodatku erlotynibu (abstr. LBA3500). Podwójna blokada — VEGFR i EGFR — pozwoliła na poprawę PFS (5,8 vs 4,6 mies.; $p = 0,005$), jednak kosztem nasilenia niepożądanych objawów leczenia: biegunek i odczynów skórnych. Z kolei w badaniu TML u chorych na RJG z progresją po 1. linii chemioterapii kontynuacja podawania bewacyzumabu z drugą linią leczenia (oksaliplatyna lub irynotekan) pozwoliła w porównaniu z wyłączną chemioterapią na wydłużenie PFS (mediana 5,7 vs 4,1 mies., $p < 0,0001$) i OS (9,8 vs 11,2 mies., $p = 0,0062$; abstr. CRA3503). Wyniki badania DREAM i TML najpewniej nie wpłyną jednak na zmianę standardów leczenia, ponieważ bezwzględny zysk w PFS w obu przypadkach wyniósł jedynie około miesiąca.

U chorych w stadium uogólnienia raka jelita grubego bez dolegliwości dyskusyjna jest celowość resekcji pierwotnego ogniska nowotworu. W retrospektywnej analizie 810 chorych z obecnością synchronicznych przerzutów, którzy otrzymywali 1. linię chemioterapii, u około 60% wykonano resekcję ogniska pierwotnego. Leczenie chirurgiczne poprawiło parametry przeżycia: OS (HR 0,73; $p < 0,001$) i PFS (HR 0,73; $p < 0,0001$) i w analizie wieloczynnikowej było niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym. Korzyść odnieśli zwłaszcza chorzy na raka odbytnicy i z niskim stężeniem CEA. Celowość resekcji ogniska pierwotnego u chorych z uogólnioną chorobą nowotworową od lat stanowi dylemat. Wydawało się, że odroczenie zabiegu operacyjnego w tej grupie chorych do momentu pojawienia się dolegliwości może poprawić ich jakość życia [11]. Powyższe analiza sugeruje jednak, że w wybranej grupie chorych w dobrym stanie ogólnym uzasadnione jest usunięcie guza pierwotnego.

Czerniaki

dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Podczas ubiegłorocznego kongresu ASCO przedstawiono w sesji plenarnej wyniki badania BRIM3, w którym wykazano wyższą skuteczność doustnego drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy *BRAF* — wemurafenibu — w porównaniu z dakarbazyną u chorych na czerniaka z obecnością mutacji genu *BRAF*^{V600E}. W tym roku przedstawiono uaktualnienie tego badania w zakresie wskaźników przeżycia (abstr. 8502). Stwierdzono utrzymującą się wyższość leczenia wemurafenibem zarówno w zakresie PFS (6,9 vs 1,6 mies., HR = 0,38; $p < 0,001$), jak i OS (12,5 vs 9,5 mies., HR = 0,70; $p < 0,001$). U większości chorych odpowiedź uzyskano w okresie pierwszych 2 miesięcy podawania leku, a mediana odpowiedzi wyniosła 6,7 miesiąca. Korzyść z leczenia odnieśli chorzy we wszystkich podgrupach, również o skrajnie niekorzystnym rokowaniu — z wysokim stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i w stopniu zaawansowania M1c. Tolerancja leczenia wemurafenibem była względnie dobra, przy czym towarzyszyło mu zwiększone ryzyko występowania nieswoistych skórnych reakcji nadwrażliwości oraz wtórnych, niemelanocytarnych nowotworów skóry.

W badaniu BREAK-3 u chorych na czerniaka z obecnością mutacji *BRAF*^{V600E} porównano z dakarbazyną kolejny lek z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy *BRAF* — dabrafenib (abstr. 8510). W tym badaniu u chorych leczonych dakarbazyną w przypadku progresji dopuszczano *cross over*. W grupie otrzymującej dabrafenib uzyskano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi i wydłużenie PFS (6,7 vs 2,9 mies., HR = 0,35; $p < 0,0001$). U chorych leczonych dabrafenibem najczęściej występowały reakcje skórne o typie rogowacenia i łagodnych brodawczaków, bóle głowy i mięśniowo-stawowe oraz gorączka. W porównaniu z wemurafenibem (wyniki badania BRIM3) rzadziej występowała nadwrażliwość na promieniowanie UV (3% vs 41%) oraz niższe było ryzyko rozwoju płaskonabłonkowego raka skóry (7% vs 19%).

Nową obiecującą grupę leków u chorych na czerniaka z mutacją Val600Glu lub Val600Lys *BRAF* stanowią inhibitory *MEK*. W badaniu METRIC porównano selektywny inhibitor *MEK1/2* — trametinib z chemioterapią dakarbazyną lub paklitaksem (abstr. LBA8509). W grupie chorych leczonych trametinibem uzyskano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie PFS (mediana 4,8 vs 1,4 mies., HR = 0,44; $p < 0,0001$). Pomimo przewidzianego w badaniu *cross-over* u chorych z progresją w trakcie chemioterapii, leczenie inhibitorem *MEK* pozwoliło obniżyć ryzyko zgonu o 47% ($p = 0,0181$). Zahamowanie szlaku MAPK poprzez skojarzenie inhibitorów *MEK* i *BRAF* może w niedalekiej przyszłości stanowić kolejną atrakcyjną opcję w leczeniu czerniaków.

Mięsaki

dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

U chorych na zaawansowanego GIST wcześniej leczonych imatynibem i sunitynibem (badanie GRID) skuteczna okazała się 3. linia leczenia z użyciem nowego drobnocząsteczkowego inhibitora wielokinazowego — regorafenibu (abstr. LBA10008). Stabilizacja choroby u większości chorych otrzymujących lek pozwoliła na wydłużenie PFS z 0,9 do 4,8 miesiąca (HR = 0,27; 95% CI: 0,18–0,39), bez wpływu na OS. Co ważne, 85% chorych w ramieniu z placebo otrzymało regorafenib w momencie progresji choroby. Rodzaj mutacji w genie *KIT* (ekson 11. vs 9.) nie miał wpływu na wyniki leczenia. Najczęstszymi niepożądanymi objawami leczenia były nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa i biegunka. Wyniki badania GRID stwarzają nadzieję na kolejną linię leczenia zaawansowanego GIST. W innym badaniu — CORRECT — wykazano również skuteczność regorafenibu w kolejnej linii leczenia u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (abstr. 3502).

Rak piersi

prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

Podobnie jak w innych guzach litych, powracającym zagadnieniem w zaawansowanym raku piersi jest celowość podtrzymującej chemioterapii. W opublikowanej w 2011 roku analizie 11 badań wykazano, że kontynuowanie chemioterapii do progresji wydłuża w tej grupie PFS, przy granicznym wpływie na OS [12]. Brak informacji o tym, czy progresja wiązała się z wystąpieniem dolegliwości, a także duża heterogenność objętych analizą badań nakazują jednak ostrożność w interpretacji wyników. W kolejnym badaniu u chorych na rozszanego raka piersi z obiektywną odpowiedzią po 6 cyklach chemioterapii zawierającej paklitaksel i gemcytabinę kontynuowano leczenie do progresji lub pozostawiano chorych pod obserwacją (abstr. 1003). Wyniki były lepsze u chorych poddawanych podtrzymującemu leczeniu (mediana PFS odpowiednio 12,0 i 8,3 mies., $p = 0,030$; mediana OS odpowiednio 36,8 i 28,0 mies., $p = 0,047$), jednak towarzyszyła temu większa toksyczność podtrzymującego leczenia (abstr. 1003). W analizie podgrup wykazano, że większą korzyść z utrzymania leczenia odnoszą chore poniżej 50. rż., przed menopauzą, z obecnością trzewnych przerzutów oraz bez ekspresji steroidowych receptorów.

Podczas plenarnej sesji przedstawiono wyniki badania (EMILIA), w którym chore na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z progresją po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem otrzymywały lek T-DM1 (koniugat trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — pochodną majtansyny) lub połączenie ka-

pecytabiny z lapatynibem (XL; abstr. LBA1). Leczenie T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie w porównaniu z XL było związane z dłuższą medianą PFS (odpowiednio 9,6 i 6,4 mies.; HR = 0,650; $p < 0,0001$) oraz wyższym odsetkiem odpowiedzi 44% vs 31%; $p = 0,0002$), przy dobrej tolerancji leczenia. We wstępnej analizie wykazano także wydłużenie OS (dla T-DM1 mediana OS nieosiągnięta vs 23,3 mies. dla XL; $p = 0,0005$). Wyniki badania EMILIA pozwalają przypuszczać, że wkrótce T-DM1 znajdzie swoje miejsce w leczeniu chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi.

W 1. linii leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi skojarzenie paklitakselu lub docetakselu z trastuzumabem (T) okazało się korzystniejsze w porównaniu ze skojarzeniem z lapatynibem (L) — mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,4 i 8,8 miesiąca (HR = 1,33; $p = 0,01$), jednak bez znamiennej różnicy w OS (HR = 1,1; $p = 0,62$; LBA671). W grupie otrzymującej lapatynib częściej występowały biegunka i wysypka w stopniu 3. i 4. ($p < 0,001$). Kolejna praca (badanie NSABP B-41) w raku HER2-dodatnim dotyczyła leczenia indukcyjnego. Oceniono w niej efekt zastąpienia trastuzumabu lapatynibem lub skojarzenia obu leków w połączeniu z podawanym co tydzień paklitakselem (P) po wcześniejszych 4 cyklach schematu AC. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odsetku uzyskanych pCR — dla AC → P + T wynosił on 52,5%; dla AC → P + L — 53,2%, a dla AC → P + TL — 62% (abstr. LBA506). Wyniki badania NSABP B-41, w odróżnieniu od niedawno opublikowanych wyników badania NEO-ALTTO nie wykazały zatem wyższości „podwójnej blokady anty HER2” w indukcyjnym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi w porównaniu z leczeniem trastuzumabem [13]. W innej pracy oceniono retrospektywnie wpływ wcześniejszego uzupełniającego leczenia trastuzumabem na wyniki terapii z użyciem tego leku w okresie nawrotu choroby (abstr. 527). Wykazano niższy udział odpowiedzi oraz krótszy OS u chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu trastuzumabem w porównaniu z chorymi, które otrzymały trastuzumab po raz pierwszy (odpowiednio 13% i 48%; OR = 0,27, $p = 0,0004$; mediana OS 24 i 39 mies.; HR = 1,5, $p = 0,029$). Z kolei w ramach badania FinHER oceniono rokownicze i predykcyjne znaczenie mutacji genu *PIK3A* i limfocytarnych nacieków (abstr. 507). Wykazano, że nacieki te mają rokownicze znaczenie u chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi (HR = 0,81, $p = 0,038$) i predykcyjne u chorych leczonych trastuzumabem (HR = 0,16, $p = 0,013$). Wyniki badań dotyczących HER2-dodatniego raka piersi wskazują na istotną rolę modulacji immunologicznej w leczeniu tego nowotworu, co może częściowo tłumaczyć wyższość trastuzumabu — biernej immunoterapii — nad lapatynibem.

Kilkuletnia współpraca Polskiej Grupy do Badań nad Biologią i Kliniką Przerzutów do Mózgu z Uni-

wersytetem stanu Indiana i *National Cancer Institute* w Bethesda pozwoliła na opracowanie sygnatury genowej związanej z ryzykiem wczesnych (≤ 3 lat od rozpoznania) przerzutów do mózgu u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Pierwsze wyniki z użyciem techniki DASL zostały przedstawione podczas kongresu ASCO 2008. W tym roku miałam przyjemność przedstawić wyniki walidacji 13 genowej sygnatury z wykorzystaniem techniki qRT-PCR, przeprowadzone w niezależnej grupie chorych (abstr. 505). Mediana czasu przeżycia bez przerzutów do mózgu w grupie z niekorzystną i korzystną sygnaturą wyniosła odpowiednio 54 i 86 mies. ($p = 0,032$), a nieobecność ekspresji ER dodatkowo zwiększała tę różnicę. Ponadto na linii komórkowej MCF-10A oceniono biologiczny efekt wybranych z tej sygnatury genów naprawy DNA: *RAD51*, *BARD1*, *FANCG*. Transfekcja genu *RAD51* zwiększała ponad 6,5-krotnie liczbę inwazyjnych struktur w linii MCF-10A, zawierającej nabłonkowe komórki gruczołu piersiowego. Sygnatura genowa stanowi wstęp do dalszych badań prospektywnych oceniających jej przydatność w praktyce klinicznej.

Nowotwory ginekologiczne

dr n. med. Aleksandra Łacko

W badaniu AURELIA skojarzenie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie z chemioterapią (paklitaksel 80 mg/m² co tydzień, topotekan 4 mg/m² 1, 8, 15 co 3 tyg. lub 1,25 mg/m² 1.–5. dnia co 3 tyg. albo liposomalna doksorubicyna 80 mg/m² co 3 tyg.) w leczeniu chorych opornych na pochodne cisplatyny pozwoliło zwiększyć odsetek uzyskanych obiektywnych odpowiedzi z 12,6% do 30,9% ($p < 0,001$) i wydłużyć PFS z 3,4 do 6,7 miesiąca (HR = 0,48; $p < 0,001$; abstr. LBA5002). Profil toksyczności w ramieniu z bewacyzumabem był typowy — częściej występował białkomocz, nadciśnienie tętnicze i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacje, przetoki, martwica). Wyniki badania AURELIA są porównywalne do uzyskanych w badaniu III fazy — OCEANS u chorych na raka jajnika wrażliwych na pochodne platyny [14]. W obu badaniach potwierdzono aktywność i względne bezpieczeństwo bewacyzumabu w leczeniu nawrotów w przebiegu raka jajnika.

Podtrzymujące leczenie erlotynibem w dziennej dawce 150 mg przez 2 lata u chorych na raka jajnika po 6–8 kursach chemioterapii z pochodnymi platyny nie miało wpływu na PFS i OS (abstr. LBA5000). Wyniki badań I fazy i obecność ekspresji EGFR stwarzały co prawda pewne przesłanki do zastosowania inhibitora kinazy tyrozynowej (IKT) u chorych na raka jajnika, jednak badania w NDRP ostatecznie potwierdziły, że głównym predykcyjnym czynnikiem związanym z odpowiedzią na IKT jest obecność aktywujących mutacji

EGFR. Wykazano, że w raku jajnika zaburzenie to występuje rzadko. Przeprowadzona w ramach projektu TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) analiza potwierdziła dużą niestabilność genomu w tym nowotworze, a nieobecność mutacji EGFR najpewniej wpływa na niską skuteczność IKT EGFR w tej grupie chorych.

Zabieg pierwotnej cytoredukcji okazał się lepszy wobec zabiegów odroczonej w prospektywnej, wielośrodkowej analizie u chorych na raka jajnika w III i IV stopniu zaawansowania (abstr. 5071). Pomimo wyższego udziału agresywnych zabiegów (resekcja jelit, limfadenektomia) lepsza odpowiedź na chemioterapię z pochodnymi platyny (80,6 vs 54%, $p < 0,001$) pozwoliła w tej grupie na wydłużenie PFS po 2 latach (31,9% vs 11,4%, $p < 0,001$) i OS po 3 latach (66,7% vs 48,3%, $p < 0,001$). Odsetek uzyskanych w obu grupach resekcji R0 był podobny i obok zabiegu pierwotnej cytoredukcji był czynnikiem związanym z korzystnym rokowaniem chorych.

Leczenie wspomagające

dr hab. n. med. Renata Zaucha

„De-nerwujący” rak, a właściwie jego „de-nerwująca” terapia związana z zanikiem nerwowych włókien w naskórku stanowi częsty i poważny problem w praktyce klinicznej. Czuciowo-ruchowa polineuropatia obwodowa wiąże się z leczeniem taksoidami, alkaloidami *vinca* i pochodnymi platyny. Toksyczność ta występuje u około 90% chorych leczonych oksaliplatyną, w tym u 30% w ciężkim stopniu, i negatywnie wpływa na jakość życia. W badaniu III fazy (CALGB 170601) wykazano korzystny wpływ duloksetyny — leku z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) — w dawce 60 mg/dobę na zmniejszenie natężenia bólu towarzyszącego obwodowej polineuropatii po leczeniu paklitaksem lub oksaliplatyną (abstr. CRA 9013). Duloksetyna jest stosowana w leczeniu depresji, zespołu uogólnionego lęku oraz bólu w neuropatii cukrzycowej i fibromialgii. Wyniki tego badania są potwierdzeniem wcześniejszych obserwacji dotyczących korzyści z leczenia obwodowej polineuropatii lekami z grupy SNRI. Wenlafaksyna w przedklinicznych badaniach zmniejszała hiperalgezę po winkrystynie u szczurów, a w obserwacji klinicznej — neuropatię u chorych po leczeniu oksaliplatyną. Z kolei stosowanie acetyl-L-karnityny (ALC) w dawce 1 g/dobę przez 24 tygodnie w zapobieganiu neuropatii u chorych na raka piersi leczonych taksoidami paradoksalnie nasilało neurotoksyczność 3. i 4. stopnia w skali CTC AE (abstr. 9018). Należy zatem przestrzegać chore przed przyjmowaniem tego i innych niesprawdzonych suplementów diety w trakcie chemioterapii.

Fizjologicznie estrogeny wywołują tkankowo swoisty efekt przeciwzapalny, a ich brak sprzyja zapalnym

procesom oraz zespołom bólowym mięśni i kości. Podobne objawy obserwuje się przy niedoborach witaminy D₃. U chorych na raka piersi leczonych inhibitorami aromatazy (IA), w związku z wysokim ryzykiem osteoporozy, wskazane jest uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D₃. W badaniu VITAL wykazano, że w tej grupie chorych witamina D₃ w dawce 30 000 j.m./tydzień pozwala również zmniejszyć nasilenie bólów mięśniowo-stawowych. Przy bardzo dobrej tolerancji, leczenie witaminą D₃ korzystnie wpłynęło na poprawę jakości życia chorych i tym samym zwiększyło możliwość zrealizowania zaplanowanego leczenia IA (51% vs 37%, p = 0,069).

Nowotwory układu moczowego

dr hab. n. med. Piotr Potemski

Kolejna analiza brytyjskiego badania ALSYMPCA u chorych na opornego na hormonoterapię raka stercza z przerzutami do kości, niezależnie od wcześniejszego leczenia docetaksem, potwierdziła, że promieniowanie alfa emitowane przez izotop ²²³Ra (6 iniekcji i.v. co 4 tyg., 50 kBq/kg — preparat Alpharadin) wydłuża OS (mediana 14,9 vs 11,3 mies., HR = 0,70; p < 0,001; abstr. LBA 4512). Ponadto leczenie ²²³Ra pozwoliło wydłużyć czas do pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (odpowiednio 12,2 i 6,7 mies., HR = 0,64; p < 0,0001), przy dobrej tolerancji terapii. Wydaje się, że ²²³Ra stanowi obiecującą metodę leczenia przerzutów do kości, jednak jej wykorzystanie w klinicznej praktyce ogranicza mała dostępność tego izotopu. W kolejnych dwóch badaniach III fazy u chorych na hormonoopornego raka stercza oceniono skuteczność leczenia z użyciem octanu abirateronu i enzalutamidu (MDV3100). Octan abirateronu, lek z grupy inhibitorów CYP17 blokujący syntezę androgenów, w skojarzeniu z prednizonem wydłużył PFS (mediana nie została osiągnięta w grupie leczonej vs 7,3 mies. u chorych przyjmujących placebo z prednizonem — HR = 0,43; p < 0,0001; abstr. LBA 4518) Leczenie octanem abirateronu i prednizonem zmniejszyło także względne ryzyko zgonu (mediana OS nieosiągnięta vs 27,2 mies. w grupie kontrolnej (abstr. LBA 4518). Terapia drugim obiecującym le-

kiem — drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora androgenowego — enzalutamidem (MDV3100), hamującym translokację tego receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA, pozwoliła w porównaniu z placebo na wydłużenie OS o 5 miesięcy (HR = 0,63; p < 0,001; abstr. 4519). Ponadto uzyskano wydłużenie mediany PFS w ocenie radiologicznej — 8,3 vs 2,9 miesiąca (HR = 0,40; p < 0,001), a także czasu do pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (HR = 0,62; p < 0,0001) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (29% vs 4%; p < 0,001). Terapia enzalutamidem, przy dobrej tolerancji, pozwoliła na poprawę jakości życia chorych. Obecnie istnieje kilka skutecznych schematów 2. linii leczenia u chorych na raka stercza opornego na kastrację, którzy wcześniej otrzymali docetaksel, co zwiększa możliwości wyboru terapii (tab. 1).

W ubiegłym roku w leczeniu raka nerki pojawił się nowy lek celowany — doustny inhibitor receptorów 1–3 dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) — aksytynib. W tym roku przedstawiono uaktualnione wyniki badania III fazy — AXIS, w którym porównano go z sorafenibem u chorych na raka nerki po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem cytokin lub sunitynibu (abstr. 4546). Wydłużenie PFS na korzyść aksytynibu było większe w grupie chorych wcześniej leczonych cytokinami (mediana 12,0 vs 6,6 mies.; HR = 0,519; p < 0,0001), jednak bez wpływu na OS (mediana 29,4 vs 27,8 mies., HR = 0,81; p = 0,144). Mimo odmiennego profilu toksyczności obu leków analiza jakości życia nie wykazała między nimi istotnych różnic. Kolejny nowy lek z grupy inhibitorów VEGFR — tiwozanib — porównano z sorafenibem w 1. linii leczenia u chorych, spośród których 70% nie otrzymało wcześniej cytokin (abstr. 4501). Skuteczność tiwozanibu była większa niż sorafenibu (mediana PFS odpowiednio 11,9 i 9,1 mies., HR = 0,80; p = 0,042, odsetek obiektywnych odpowiedzi 33% vs 23%; p = 0,014), przy mniejszej toksyczności leczenia.

W ramach badania ASSURE (*Adjuvant Sorafenib and Sunitinib in Unfavorable Renal Cell Carcinoma*) oceniono kardiotoksyczność leczenia sorafenibem i sunitynibem (abstr. 4500). Jako kryterium przyjęto obniżenie w trakcie leczenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej dolnej granicy normy lub o ponad

Tabela 1. Możliwości leczenia chorych na raka stercza opornego na kastrację, którzy wcześniej otrzymali docetaksel (dzięki uprzejmości dr. hab. n. med. Piotra Potemskiego)

Lek	Komparator	Mediana OS (miesiące)	HR	p
Enzalutamid	Placebo	18,4 vs 13,6	0,63	< 0,0001
Abirateron + prednizon	Placebo + prednizon	14,8 vs 10,9	0,65	< 0,0001
Kabazytaksel + prednizon	Mitoksantron + prednizon	15,1 vs 12,7	0,70	< 0,0001
Izotop radu ²²³	Placebo	14,9 vs 11,3	0,70	< 0,0001

16% w porównaniu z wartością wyjściową. Oceniano również zaburzenia rytmu serca, epizody niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zaburzenia ciśnienia tętniczego. Wykazano, że uzupełniające leczenie zarówno sorafenibem, jak i sunitynibem nie wiąże się z istotnym ryzykiem kardiologicznych powikłań, jednak wyników tego badania nie należy bezkrytycznie przenosić na chorych leczonych paliatywnie.

Celem podwójnie zaślepionego badania III fazy była ocena preferencji 1. linii leczenia (pazopanib vs sunitinib z naprzemienną zmianą terapii) u chorych na rozsialego raka nerki (CRA4502). Ponad 70% chorych opowiedziało się za pazopanibem, bez określenia konkretnej przyczyny lub z powodu mniejszego uczucia zmęczenia podczas terapii. Ocenione według kryteriów CTC AE objawy niepożądane nie pozwalają na wyjaśnienie tych preferencji chorych.

Miscellanea

dr n. med. Barbara Radecka

Ustalenie należyj dawki chemioterapii jest trudne u chorych otyłych i z cechami niedożywienia. Otyli chorzy mają względnie dużą powierzchnię ciała, co powoduje, że należne im dawki chemioterapii są znacznie wyższe od przeciętnych. Panuje przekonanie, że stosowanie tak wysokich dawek może powodować wyższą toksyczność, dlatego w praktyce dawki podawane w tej grupie są często zaniżane w stosunku do dawek należnych. W tym roku ASCO zaktualizowało wytyczne dotyczące dawkowania chemioterapii u otyłych chorych [15]. Podobne jak u wszystkich chorych, dawki leków cytotoksycznych powinny być ustalane na podstawie aktualnej masy ciała, zwłaszcza w przypadku leczenia o radykalnym założeniu. Dotychczas nie ma dowodów, że obliczone w ten sposób dawki należne wiązałyby się z wyższą wczesną lub późną toksycznością. Dotyczy to również chorych ze szczególnie wysokim BMI > 40 kg/m², chociaż dane na ten temat są ograniczone. W metaanalizie wykazano, że toksyczność chemioterapii w dawkach ustalonych na podstawie aktualnej masy ciała u otyłych chorych jest porównywalna lub mniejsza niż u chorych z prawidłowym BMI (abstr. 6013). Co więcej, w żadnym z badań nie stwierdzono wpływu tak ustalonej dawki na pogorszenie parametrów przeżycia. Potwierdza to, że dawki leków cytotoksycznych nie powinny być obniżane u otyłych chorych. Z kolei u chorych z prawidłowym BMI obserwuje się czasem zanik beztłuszczowej masy ciała i nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej, określane jako otyłość sarkopeniczna. „Sarkopenia”, czyli zmniejszenie masy mięśniowej i osłabienie mięśniowe, może nasilać toksyczność chemioterapii. W określeniu stopnia sarkopenii stosuje się pomiar ilości tkanki mięśniowej na poziomie L₃, przyjmując jako normę dla kobiet wskaźnik 39 cm²/m², a dla mężczyzn

55 cm²/m². Autorzy przedstawionego podczas ASCO badania ocenili retrospektywnie wpływ niedożywienia oraz sarkopenii na toksyczność chemioterapii u 53 chorych na rozsialego raka jelita grubego. W tej grupie chorych sarkopenia okazała się znacznie częstsza (68%) niż widoczne niedożywienie (4%). Mimo że grupa była nieliczna, sarkopenia wiązała się ze zwiększoną toksycznością w stopniu 3. i 4., u chorych z zarówno prawidłowym, jak i obniżonym indeksem masy ciała (abstr. 9026).

Zwiększająca się liczba leków onkologicznych stanowi pokusę do stosowania niekończącej się terapii. Retrospektywna analiza wykazała, że znaczny odsetek chorych w ciągu ostatniego miesiąca życia, mimo niskiego stopnia sprawności, otrzymuje leczenie onkologiczne (abstr. 9040). Chemioterapię i radioterapię najczęściej stosowano u chorych na raka płuca i raka piersi, znacznie rzadziej u chorych na raka jelita grubego i raka gruczołu krokowego. Specjalistyczne leczenie było stosowane rzadziej w 2009 niż w 2005 roku, a także znamienne rzadziej w grupie chorych objętych specjalistyczną opieką paliatywną (14% vs 22%; p = 0,002). Wydaje się, że wczesne wdrożenie paliatywnego leczenia jest uzasadnionym postępowaniem i nie wpływa na pogorszenie parametrów przeżycia [16].

Istotnymi czynnikami związanymi z wynikami leczenia jest opóźnienie rozpoznania i podjęcia specjalistycznego leczenia choroby nowotworowej. Badanie przeprowadzone w grupie prawie 5000 chorych na raka piersi w 10 krajach (Europa Środkowo-Wschodnia i Turcja) wykazało, że czas pomiędzy zauważeniem przez pacjentkę pierwszych objawów choroby a zgłoszeniem się do lekarza wynosi średnio 4,7 tygodnia (abstr. 9046). Wydłużenie tego okresu jest spowodowane brakiem zaufania do lekarza i lekceważeniem objawów, natomiast skrócenie wiąże się z wyższym poziomem wykształcenia, obawą kobiety o własne zdrowie oraz nawykami samobadania. Pomędzy poszczególnymi krajami wykazano istotne różnice w zakresie wymienionych czynników, które należy uwzględnić w działaniach mających na celu poprawę opieki zdrowotnej.

W związku z rosnącą liczbą osób po przebytych leczeniu onkologicznym, kolejnym wyzwaniem dla lekarzy rodzinnych jest umiejętność rozpoznawania późnych powikłań po chemioterapii. Wykazano, że umiejętność rozpoznania 4 późnych powikłań: niewydolności serca po leczeniu doksorubicyną, neuropatii obwodowej po leczeniu paklitakselem lub oksaliplatyną, przedwczesnej menopauzy i wtórnych nowotworów po leczeniu cyklofosfamidem wśród lekarzy rodzinnych jest wielokrotnie gorsza niż wśród onkologów (odpowiednio 6% i 65% prawidłowych odpowiedzi w ankiecie internetowej) (abstr. 6008). Ponieważ w większości krajów opiekę nad chorymi po zakończeniu leczenia onkologicznego prowadzą lekarze rodzinni, należy poprawić tę sytuację poprzez system edukacji.

Skumulowane ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet leczonych w dzieciństwie napromienianiem na obszar klatki piersiowej wynosi około 30% w wieku 50 lat i jest porównywalne z ryzykiem, jakie występuje u nosicielek mutacji *BRCA1*, oraz znacznie wyższe niż w całej populacji (4% w wieku 50 lat). Dla kobiet, które otrzymały na śródpiersie całkowitą dawkę > 20 Gy, istnieją specjalne zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Tymczasem okazało się, że również niższa dawka radioterapii (10–19 Gy) zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi i populacja kobiet tak leczonych w dzieciństwie powinna być także objęta szczególnym nadzorem (abstr. 9513).

Nieznane są zdrowotne następstwa narażenia na promieniowanie jonizujące u chorych na nowotwory poddawanych regularnym badaniom radiologicznym (w Polsce dotyczy to np. chorych uczestniczących w programach terapeutycznych, u których wymaga się wykonywania wielu takich badań co 2 miesiące). W przedstawionej retrospektywnej analizie oceniono ekspozycję na promieniowanie jonizujące w populacji młodych „ozdrowieńców” poddawanych kontrolnym badaniom obrazowym po leczeniu z powodu choroby nowotworowej. Wykazano, że kumulacyjna dawka podana w badaniach obrazowych (CT, scyntygrafia) w okresie 5–15 lat po leczeniu onkologicznym jest w tej populacji 4,5-krotnie większa niż w grupie kontrolnej i zbliżona do dawki pochłoniętej przez osoby, które przeżyły wybuch bomby atomowej (abstr. 6027). Nie dziwi więc fakt, że postępowanie takie może zwiększać ryzyko wtórnych nowotworów. Z tego powodu u młodych ludzi po radykalnym leczeniu onkologicznym po 5 latach od jego zakończenia uzasadnione jest odstąpienie od wykonywania badań obrazowych w przypadku braku klinicznych wskazań.

Tradycyjnie zachęcam Państwa do zapoznania się z pełną wirtualną wersją wykładów, dostępną na stronie www.poasco.pl.

Piśmiennictwo

- Hartemink N., Boshuizen H.C., Nagelkerke N.J., Jacobs M.A., van Houwelingen H.C. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163: 1042–1052.
- Carstensen B., Witte D.R., Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012; 55: 948–958.
- Johnson J.A., Bowker S.L., Richardson K., Marra C.A. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011; 54: 2263–2271.
- Beral V., Reeves G., Bull D., Green J.; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 296–305.
- Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. i wsp.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010; 304: 1684–1692.
- Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. i wsp.; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–3253.
- Chen W., Petitti D.B., Geiger A.M. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br. J. Cancer.* 2005; 93: 392–398.
- Sihto H., Lundin J., Lehtimäki T., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 4103–4110.
- Dong W., Bery D.A., Bevers T.B. i wsp. Prognostic role of detection method and its relationship with tumor biomarkers in breast cancer: the university of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1096–1103.
- Miller V.A., Hirsh V., Cadranet J. i wsp. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 528–538.
- Poultides G.A., Servais E.L., Saltz L.B. i wsp. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3379–3384.
- Gennari A., Stockler M., Puntoni M. i wsp. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2144–2149.
- Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. i wsp.; NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
- Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. i wsp. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2039–2045.
- Griggs J.J., Mangu P.B., Anderson H. i wsp. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1553–1561.
- Greer J.A., Pirl W.F., Jackson V.A. i wsp. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 394–400.