

Krzysztof Adamowicz¹, Renata Duchnowska²

¹Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

²Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Spotkanie Po ASCO 2013

Meeting After ASCO 2013

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Krzysztof Adamowicz
 Wojewódzkie Centrum Onkologii
 Poradnia Onkologiczna
 al. Zwycięstwa 32, 80-219 Gdańsk
 Tel: +48 (58) 732 48 01
 e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

Coroczne spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) są jednym z najważniejszych wydarzeń naukowych w kalendarzu wszystkich onkologów. Tegoroczne spotkanie odbyło się po raz kolejny w Chicago w dniach od 31 maja do 4 czerwca, a miejscem obrad tradycyjnie było Centrum Konferencyjne McCormick Place, położone zaledwie kilka minut jazdy autobusem od centrum Chicago. Wielkość i wszechstronność McCormick Place jest imponująca — obiekt ma powierzchnię około 1 300 000 m² na największym (jednym z kilku) poziomie, zawiera około 170 pomieszczeń konferencyjnych i 600 000 m² powierzchni konferencyjnych. W tegorocznym spotkaniu ASCO wzięło udział blisko 32 000 uczestników, z czego ponad połowę stanowiły osoby spoza Stanów Zjednoczonych (130 z Polski). Imponowała liczba prac przyjętych do prezentacji — 5306 z 75 państw (w tym 2720 prac przedstawiono podczas kongresu, a 2034 doniesienia zamieszczono w postaci prezentacji internetowych).

Jak co roku, podczas konferencji ASCO nie zabrakło prac z udziałem polskich autorów. Spośród 56 doniesień w 14 pierwszych autorami byli: Renata Duchnowska, Oliwia Głogowska, Anna Kieszkowska-Grudny, Sergiusz Nawrocki, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Joanna Przybył, Rodryg Ramlau, Wojciech Rogowski, Krzysztof Roszkowski, Monika Rucińska, Piotr Rutkowski, Marcin Skrzypski, Paweł Wiechno, Ewa Wachuła [1].

Podczas „Spotkania Po ASCO” z wielkiej liczby doniesień grono sprawdzonych wykładowców wybrało prace najbardziej wartościowe i godne uwagi w odniesieniu do klinicznej praktyki. Najważniejsze doniesienia dotyczące poszczególnych tematów zostały dodatkowo podsumowane i opatrzone komentarzem przez Profesorów Jacka Jassema i Macieja Krzakowskiego. W tym roku do grona wykładowców dołączyli Piotr Wysocki i Radosław Mądry. Koleżeńska atmosfera, gościnność gospodarzy — Zespołu Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego — oraz uroki Trójmiasta u „progu lata” sprawiają, że „Spotkanie Po ASCO” cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem i jest dużym „zastrzykiem wiedzy”, po który powraca się co rok. Wykłady, podobnie jak w ubiegłych latach, są dostępne na stronie internetowej www.poaasco.pl.

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2013, tom 9, nr 4, 143–165
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Biologia nowotworów i nowe leki

Piotr Wysocki

Na wstępie prezentacji Wykładowca podkreślił, jak trudnym zadaniem był wybór kilku najbardziej wartościowych prac prezentowanych podczas konferencji ASCO w ramach omawianego zagadnienia. Podkreślił, że co najmniej kilkaset prac dotyczyło cząsteczek ukierunkowanych na konkretne cele molekularne. W swojej prezentacji postanowił się skupić na tym, co w jego przekonaniu w ciągu najbliższych lat będzie stanowiło wielki przełom w onkologii, czyli na immunoterapii. Krótki wstęp teoretyczny uzmysłowił słuchaczom przyczyny zmiennego zainteresowania immunoterapią (początko-

wo znaczne, później mniejsze, obecnie ponownie bardzo wyraźne). Źródłem koncepcji immunoterapii w onkologii są badania nad funkcją układu immunologicznego i jego rolą w ochronie organizmu przed powstaniem procesu nowotworowego. Od lat 50. ubiegłego wieku obowiązuje koncepcja nadzoru immunologicznego — głosi ona, że układ immunologiczny jest w stanie nieustannie rozpoznawać i eliminować komórki, które mają potencjał nowotworzenia. Pośrednim dowodem na taką koncepcję jest to, że u osób poddawanych immunosupresji po przeszczepieniu narządów ryzyko nowotworu wzrasta niemal 7-krotnie. Na podstawie pierwszych doniesień o regresji choroby nowotworowej u chorych z zakażeniem bakteryjnym William Coley rozpoczął

doświadczenia z wszczepianiem żywych bakterii *Streptococcus pyogenes* i opisał przypadki częściowych regresji choroby nowotworowej. Konsekwencją takich koncepcji leczenia jest stosowanie po dzień dzisiejszy na przykład szczepionek BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego. Obecnie wiadomo, że skuteczność przeciwnowotworowej immunoterapii jest związana z zapoczątkowaniem miejscowej „burzy cytokinowej”. Identyfikacja cytokin i zrozumienie mechanizmów immunologicznych sprawiły, że w latach 80. XX wieku rozpoczęto stosowanie ich rekombinowanych form (interleukiny-2 i interferonu α). W piśmiennictwie spotyka się doniesienia o długoletnich remisjach po zastosowaniu obu cytokin w leczeniu raka jasnokomórkowego nerki i czerniaka. Kolejne kilka lat, poza dowodami skuteczności immunoterapii, przyniosło liczne doniesienia o jej toksyczności. Pod koniec XX wieku podejmowano inne próby immunoterapii (stosowanie szczepionek peptydowych lub lizatów komórek nowotworowych). Z perspektywy czasu wydaje się, że nieskuteczność wspomnianych metod wynikała z niewiedzy badaczy dotyczącej złożoności procesów immunologicznych, a głównie oddziaływania komórki nowotworowej na układ immunologiczny. Komórka nowotworowa potrafi usunąć z powierzchni kompleksy zgodności immunologicznej, zlikwidować cząstki adhezyjne oraz — co najważniejsze — potrafi także hamować układ limfocytny (np. przez indukcję apoptozy swoistych limfocytów T). Innym mechanizmem obronnym komórki nowotworowej jest wydzielanie rozpuszczalnych kompleksów zgodności tkankowej i tym samym hamowanie naturalnych komórek niszczących (NK, *natural killer*). Wreszcie ostatnim poznany mechanizm jest swoiste hamowanie układu immunologicznego poprzez działanie na białko PD-L1. Osobnym zagadnieniem jest rola komórek dendrytycznych. W ostatnich latach okazało się, że mogą one stanowić klucz do pojawienia się odpowiedzi limfocytarnej. W skrócie ich rola polega nie tylko na fagocytozie antygenów, ale także na rozpoznaniu zagrożenia i ostatecznie na prezentacji antygenów oraz aktywacji limfocytów do ich niszczenia. W tym procesie niezbędne są 3 elementy: prezentacja antygenów w towarzystwie kompleksów zgodności tkankowej, istnienie substancji pobudzających limfocyt T i obecność cytokin. Zjawisko to jest skomplikowanym procesem wzajemnych oddziaływań.

Wydaje się, że jednym z najważniejszych doniesień tegorocznego kongresu ASCO jest poznanie mechanizmu zahamowania układu odpornościowego na poziomie limfocytów. Otóż na powierzchni błony komórkowej limfocytów istnieją molekuly supresyjne, których aktywacja powoduje dynamiczne wyhamowanie pobudzonych komórek. Molekułami supresyjnymi są CDLA4 i PD-1 (*programmed cell death 1*). W leczeniu czerniaka zarejestrowano lek, który hamuje CDLA4 (ipilimumab). W tym roku na konferencji ASCO pojawiło

się doniesienie dotyczące łącznego zastosowania GM-CSF (silnego stymulatora komórek dendrytycznych) z ipilimumabem (abstr. 9007). Badanie to będzie szerzej omówione w rozdziale dotyczącym czerniaka, ale staje się ono wyznacznikiem nowego trendu i wskazuje na znaczenie zagadnienia hamowania molekul supresyjnych limfocytów T w węzłach chłonnych oraz w obrębie guza, gdzie ważną funkcję pełni receptor PD-1. Podczas spotkania ASCO 2013 przedstawiono badanie z zastosowaniem niwolumabu, który jest swoistym przeciwciałem blokującym receptor PD-1 i utrzymującym cytotoksyczne działanie limfocytów T wobec komórek nowotworowych (abstr. 3002). Wyniki badania I fazy, w którym uzyskano odpowiedź u 30% chorych, są bardzo obiecujące. Kolejnym badaniem budzącym nadzieję było doniesienie na temat możliwości blokowania receptora PD-1 przy wykorzystaniu lambrolizumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka (abstr. 9009). Z kolei inny mechanizm zablokowania supresyjnego działania komórek nowotworowych na limfocyty T jest możliwy poprzez oddziaływanie na poziomie ligandu receptora PD-1 (PD-L1) (abstr. 9010). Oddziaływanie na poziomie PD-L1 wiąże się z mniejszą toksycznością. Dotychczas stosowana blokada CDLA4 inicjowała szeroko ukiętnioną i dynamiczną odpowiedź immunologiczną. Jeżeli jednak działamy na poziomie molekuly PD-1, to odblokowujemy tylko limfocyty T o działaniu swoistym na komórki nowotworowe. Próby wzmocnienia działania przeciwciał anty-PD-1 są związane z zastosowaniem łącznie ze szczepionką peptydową u chorych, u których doszło do progresji po zastosowaniu ipilimumabu (abstr. 9011). Teoretycznym uzasadnieniem wspomnianego połączenia jest to, że szczepionka miała pobudzić komórki dendrytyczne do powstania specyficznych limfocytów T, a niwolumab miał zablokować supresyjną rolę PD-1. Drugą stosowaną kombinacją jest łączne zastosowanie przeciwciała anty-CDLA4 i przeciwciała anty-PD-1.

Kolejną niezwykle ważną dziedziną immunoterapii zaprezentowaną podczas kongresu ASCO było poznanie nowego mechanizmu działania przeciwciał stosowanych w leczeniu onkologicznym. Przeciwciała, jako składnik odpowiedzi humoralnej, aktywują odpowiedź immunologiczną bez względu na ich rekombinowane pochodzenie. Trastuzumab, łącząc się specyficznie z receptorami HER2 na powierzchni komórek, aktywuje komórki NK, aktywując apoptozę poprzez białka *fas* i produkcję szeregu czynników proteolitycznych degradujących błonę komórkową komórki nowotworowej. Udowodniono także, że rozpadająca się komórka nowotworowa uwalnia antygeny, które są fagocytowane przez komórki dendrytyczne. Z kolei trastuzumab zwiększa pobudzenie limfocytów T przez komórki dendrytyczne. Komórka dendrytyczna może jednak „wymieniać się antygenami” z limfocytami B i wskutek wymiany pobudza wytwarzanie

przeciwciał, które mogą mieć efekt przeciwnowotworowy. W jednej z prezentowanych prac udowodniono, że u części chorych leczonych trastuzumabem mogą się pojawiać w surowicy przeciwciała o zdolnościach swoistego rozpoznawania receptorowego białka HER2 (abstr. 521). Rokowanie chorych z obecnością wspomnianych przeciwciał jest lepsze. Wyniki kolejnego badania wykazały możliwość występowania innych przeciwciał skierowanych na antygeny nowotworowe u chorych z obecnością przeciwciał rozpoznających białko HER2 (abstr. 522). Wszystkie obserwacje doprowadziły do wniosków, że niektóre leki ukierunkowane molekularnie mogą też być obiecującymi immunomodulatorami.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Komentator na wstępie podkreślił, że do swoich analiz wybierał doniesienia, które w jego odczuciu będą miały znaczenie kliniczne. W ramach komentowania biologii nowotworów postanowił się skupić na biomarkerach. Obecnie biomarkery są stosowane w celu określenia ryzyka nawrotu choroby, prawdopodobieństwa uzyskania korzyści (odpowiedź na leczenie i/lub przeżycie całkowite). W przyszłości być może będą określały ryzyko niepożądanych następstw leczenia. Część sesji spotkania ASCO, którą Komentator przedstawił, była poświęcona zintegrowanym platformom molekularnego profilowania. Jedną z przedstawionych prezentacji pokazywała modelowy i praktyczny system kolekcjonowania materiału tkankowego, który prowadzi do jak najlepszego wyboru leczenia (abstr. 11002). Leczenie według tego profilu dotyczyło ponad 25% pacjentów leczonych w Princess Margaret Cancer Centre. Korzyści terapeutyczne wynikające z leczenia zastosowanego w tej grupie chorych były znaczące w odniesieniu do kilku nowotworów (rak płuca, rak jelita grubego, rak piersi czy rak jajnika). Według Komentatora głównym przesłaniem sesji było to, że wszystkie ośrodki referencyjne w Polsce powinny posiadać pracownie umożliwiające molekularne typowanie chorych do właściwego leczenia zarówno w praktyce, jak i w ramach prac naukowych. Drugim, równie ważnym, aspektem tej inicjatywy byłoby uzyskanie spójnego i klarownego systemu finansowania oznaczeń molekularnych.

Epidemiologia i profilaktyka

Renata Duchnowska

Przedstawiona w sesji plenarnej podczas konferencji ASCO praca na temat skriningu raka szyjki macicy z zastosowaniem kwasu octowego została w Chicago przyjęta oklaskami i wzbudziła duże emocje (abstr. 2). Rak

szyjki macicy dotyczy głównie krajów o niskim statusie socjoekonomicznym. Około 30% światowej liczby zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy notuje się w Indiach. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem diagnostyki cytologicznej są powszechnie stosowane w krajach o wyższym statusie socjoekonomicznym. Dekret Unii Europejskiej zaleca objęcie badaniem przesiewowym kobiet w wieku 30–60 lat z częstotliwością co 3–5 lat. Mniej kosztowną alternatywą dla badania cytologicznego jest wzrokowa metoda oceny tarczy szyjki macicy z użyciem kwasu octowego. Z kolei droższą możliwą do zastosowania metodą jest badanie molekularne na obecność DNA agresywnych typów 16. i 18. wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Wzrokowa ocena z użyciem kwasu octowego (VIA, *visual inspection with acetic acid*) jest testem prostym, niewymagającym rozbudowanej infrastruktury medycznej i tanim, a przeszkolenie personelu niemedycznego do wiarygodnej oceny nie wymaga długiego czasu. Wcześniej pozytywny efekt skriningu VIA obserwowano w badaniach prowadzonych z inicjatywy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w ubogich krajach Ameryki Środkowej i Południowej, Afryki, Azji oraz w Indiach. Podobnie jak w cytodiaagnostyce, warunkiem skuteczności skriningu VIA jest jego masowość i długoterminowość. Do badania wybrano populację około 150 000 kobiet w wieku od 35. do 64. roku życia zamieszkujących biedne dzielnice regionu Bombaju w Indiach. Badanie przeprowadzono w latach 1998–2002. Grupę kontrolną stanowiła populacja objęta programem edukacyjnym i badaniami obserwacyjnymi co 2 lata. W grupie badanej dodatkowo zastosowano 4 rundy testu z użyciem kwasu octowego co 2 lata. Dodatni wynik testu był wskazaniem do poszerzenia diagnostyki i rozpoczęcia leczenia. Wyniki badania były zgodne z oczekiwaniami. Wykrywalność wczesnych zmian o charakterze przedinwazyjnym i inwazyjnym była wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Skrining VIA pozwolił na zmniejszenie umieralności z powodu raka szyjki macicy o 31%, co mogło zmniejszyć liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy o 22 000 rocznie w Indiach i o 72 000 w skali światowej. Test okazał się prosty, tani i cechował się wysoką czułością oraz swoistością, a koszty były społecznie akceptowalne.

Kolejne badanie dotyczyło kobiet nosicielek mutacji BRCA1/2 po radykalnym leczeniu raka piersi (abstr. 1502). W tej grupie chorych ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi jest wysokie (20–60%). Profilaktyczna amputacja drugiej piersi zmniejsza to ryzyko o ponad 90%, ale dotychczas nie został potwierdzony znamienny wpływ na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. W przedstawionym badaniu holenderskim wykazano poprawę parametrów przeżycia ogółem o niemal 10% (81% wobec 90%) po zabiegu profilaktycznej amputacji drugiej piersi u chorych wolnych od nawrotu choroby

w okresie dłuższym niż 2 lata od pierwszej mastektomii. Inna metoda profilaktyki pierwotnej — salpingo-owa-riektomia — zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCAl/2*, ale nie zmniejsza ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi w przypadku wcześniejszego radykalnego leczenia raka piersi. Podobne wyniki uzyskano u kobiet z grupy wysokiego ryzyka bez obecności mutacji w genach *BRCAl* (abstr. 1511). Kolejne doniesienie dotyczyło celowości intensyfikacji badań przesiewowych w populacji kobiet o wysokim ryzyku raka piersi (abstr. 1506). Mammografia magnetycznego rezonansu, stosowana w ramach skринingu u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (na przemian z klasyczną mammografią co 12 mies.), wykazuje czułość rzędu 77–100% i swoistość 81–99%. Okazało się, że wykonywanie mammografii magnetycznego rezonansu w odstępach 6-miesięcznych, przede wszystkim u nosicielek mutacji *BRCAl*, wiąże się z poprawą wykrywalności raka piersi w tej populacji, nawet bez wykonywania mammografii. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie, zwłaszcza w celu określenia wpływu na całkowite przeżycie, jakość życia oraz analizy koszt–efektywność. Wydaje się, że byłaby to interesująca opcja badań przesiewowych w omawianej grupie kobiet w aspekcie możliwości uniknięcia narażenia na promieniowanie rentgenowskie.

Kolejne 2 prace dotyczyły palenia papierosów i ryzyka zachorowania na raka płuca u kobiet po menopauzie (abstr. 1502, 1524). W prospektywnym badaniu obserwacyjnym prowadzonym w ramach *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OS) oceniono związek między czynnym i biernym paleniem. Badaniem objęto ponad 76 000 kobiet po menopauzie. Wyniki nie były zaskakujące. U kobiet palących ryzyko zachorowania na raka płuca było zwiększone, natomiast nie wykazano statystycznie istotnego związku w przypadku biernej ekspozycji. Jednak natura biernego palenia sprawia, że badanie jego wpływu na zdrowie jest utrudnione i wyniki należy interpretować ostrożnie. Tymczasem metaanalizy z całego świata wskazują na znaczące zagrożenia związane z biernym paleniem. Analiza podtypów histologicznych wykazała, że wśród palących obserwuje się niemal 100-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka drobnokomórkowego, podczas gdy dominującym podtypem niedrobnokomórkowego raka płuca jest rak płaskonabłonkowy. W kolejnym badaniu przeanalizowano ryzyko zachorowania na raka płuca u palących kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) (abstr. 1524). W tej grupie wykazano 2-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania i zgonu z powodu raka płuca. Rozsądek nakazuje nie palić lub rzucić palenie!

Badania „małoobrazkowe” i konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie nie mają uzasadnienia w profilaktyce wtórnej raka płuca. Z kolei niskodawkowa spiralna

tomografia komputerowa (LDCT, *low-dose spiral computed tomography*) wykrywa 80% raków płuca w I stopniu, zapewniając resekcyjność w 90% przypadków. Konieczne jest określenie wartości LDCT w kontrolnych badaniach klinicznych. Wyniki *The National Lung Screening Trial Research Team* (NLST) opublikowane w 2011 roku wykazały, że w porównaniu z konwencjonalną rentgenografią LDCT pozwala na obniżenie umieralności z powodu raka płuca o 20% [2]. Jednak kryteria kwalifikacji do skринingu raka płuca wydają się zbyt ogólne. Zaproponowany przez badaczy z NLST model oceny 5-letniego ryzyka zgonu z powodu raka płuca uwzględniający czynniki demograficzno-kliniczne (wiek, rasa, płeć, wskaźnik masy ciała, paczkołata, lata od zakończenia palenia, obecność rozedmy oraz wywiad rodzinny) pozwala wyodrębnić 5 grup rokowniczych i poprawić skuteczność skринingu (abstr. 1523).

Niedobór witaminy D jest zjawiskiem powszechnym. Przedstawiona metaanaliza 6 badań oceniających stężenie witaminy D u chorych na wczesnego raka piersi wykazała, że dotyczy on około 50% chorych. Co więcej, wiąże się z pogorszeniem wskaźników czasu wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia. Wydaje się, że suplementacja witaminy D jest uzasadniona u chorych ze stężeniem witaminy D poniżej 30 ng/ml (abstr. 1521).

Komentarz

Maciej Krzakowski

Okazało się, że nie tylko podczas kongresu ASCO, ale i „Spotkania Po ASCO” najwięcej emocji wzbudziło badanie dotyczące profilaktyki raka szyjki macicy. Powód tych emocji był jednak zupełnie inny. W Polsce w 2010 roku odnotowano około 3100 nowych przypadków raka szyjki macicy oraz około 1800 zgonów z tego powodu. Prognozy na rok 2015 są alarmujące — około 2900 nowych zachorowań i 1600 zgonów, co oznacza bardzo niewielkie obniżenie umieralności z powodu nowotworu, który niemal w ogóle nie powinien być przyczyną zgonów kobiet. W porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej obserwujemy w Polsce zbyt wolne obniżanie się wskaźników umieralności z powodu tego nowotworu. Jednym z głównych tego powodów są wskaźniki zgłaszania się na cytologiczne badania profilaktyczne, które w latach 2010–2012, uśredniając w skali kraju, oscylują w granicach 24%. W obliczu polskich statystyk wyniki doniesienia z Indii wydają się imponujące (150 tysięcy kobiet, 5-letni program, 4 rundy badań i obniżenie śmiertelności z powodu raka szyjki macicy o 30%). Niewątpliwie jest to przykład właściwej organizacji wtórnej profilaktyki przekładającej się na korzyść dla populacji.

Komentator odniósł się także do badania dotyczącego amputacji drugiej piersi u nosicielek mutacji

w genie *BRCA1* chorych na raka piersi. Podsumował je jako pierwsze badanie potwierdzające obniżenie ryzyka zgonów w tej grupie chorych. Wykazano w nim, że prawdopodobieństwo przeżycia wzrasta o 9%, ale w opinii omawiającego warto stworzyć dodatkowy model (prawdopodobnie z wykorzystaniem badań molekularnych) w kwalifikacji do tego rodzaju profilaktyki.

Chłoniaki

Renata Zaucha

Po raz pierwszy od wielu lat podczas spotkania ASCO przedstawiono wiele nowych badań I lub II fazy dotyczących ukierunkowanej molekularnie terapii chłoniaków. Od 2004 roku w badaniach I fazy przyglądano się receptorowi BCR (*B-cell receptor*), który jest obecny na wszystkich limfocytach B. Okazało się, że jest on kluczowy dla proliferacji i przeżycia tych komórek. Dodatkowo ekspresję BCR stwierdza się we wszystkich chłoniakach nieziarniczych (w tym w fazie progresji). Pobudzenie receptora za pośrednictwem ligandu lub wskutek mutacji aktywującej powoduje przekazywanie sygnału przez szlaki związane z aktywnością kinaz tyrozynowych i wiele innych. W tym roku pojawiło się mnóstwo prac związanych z wykorzystaniem terapii celowanych dodanych do schematów uznanych obecnie za standardy postępowania. Pierwsze badanie dotyczyło zastosowania idelalizybu (GS-1101 — doustny i selektywny inhibitor *PI3Kδ* hamujący proliferację, indukujący apoptozę w wielu rozrostach z limfocytów B i skracający czas życia komórek B) dodanego do rytuksymabu, bendamustyny lub obu leków oraz kontynuacji terapii badanym lekiem (abstr. 8500). Wyniki badania są bardzo obiecujące — związek okazał się aktywny nawet u przeleczonych chorych, dał długotrwały efekt terapeutyczny i miał akceptowalny profil toksyczności. Nie można jednak zapomnieć, że było to badanie I fazy, a badana grupa była niewielka i zróżnicowana. Kolejne zaprezentowane badanie dotyczyło tej samej cząsteczki, ale połączonej z ewerolimusem, bortezomibem lub bendamustyną/rytuksymabem u chorych poprzednio leczonych z powodu chłoniaka z komórek płaszczka (abstr. 8501). Plan leczenia był bardzo podobny do poprzedniego badania i obejmował 48 tygodni terapii skojarzonej z następowym przedłużonym stosowaniem badanego leku. Korzyść z dodania idelalizybu zaobserwowano jedynie w trzecim z wymienionych ramion badania. Należy jednak podkreślić, że znalazło się tam tylko 4 chorych. Jednak u 74% chorych w ramieniu z badanym lekiem i ewerolimusem leczenie przerwano z powodu toksyczności (w tym u 17% nastąpił zgon z powodu niewydolności oddechowej). Wydaje się, że oceniane skojarzenie leków nie ma przyszłości. W kolejnym zaprezentowanym badaniu do schematu R-CHOP, uznanego standardu w leczeniu większości

chłoniaków nieziarniczych, dodano pierwszy doustny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, czyli ibrutinib (abstr. 8502). W pierwszej części badania poszukiwano skutecznej dawki ibrutinibu, a w drugiej oceniano skuteczność ustalonej dawki 560 mg leku. Okazało się, że lek jest bardzo dobrze tolerowany, nie stwierdzono żadnych przerw w leczeniu spowodowanych działaniami niepożądanymi. W grupie 15 chorych, którzy zakończyli terapię, stwierdzono aż 67% całkowitych remisji. Jednak u chorych przyjmujących warfarynę stwierdzano krwaki nadciężenne, dlatego też nie powinno się kojarzyć obu leków. Niewątpliwie wyniki tego badania dają nadzieję na poprawę wyników leczenia u chorych na chłoniaki z komórek płaszczka.

Pozostając przy temacie nowości w leczeniu chłoniaków, Wykładowca przedstawił badanie dotyczące chłoniaków T-komórkowych. Chłoniaki z komórek T, niezależnie od występowania w obszarach endemicznych lub innych, cechuje złe rokowanie. Okazało się, że na powierzchni komórek limfocytów T występuje receptor CCR4, który jest niezwykle ważny dla funkcji limfocytów pomocniczych i regulatorowych. W omawianym badaniu w ramieniu badanym do chemioterapii mLSG15 dołączono humanizowane przeciwciało anti-CCR4 (mogamulizumab) (abstr. 8506). W grupie leczonej w sposób skojarzony wyniki były istotnie lepsze. Niestety, schemat cechował się stosunkowo wysoką toksycznością pod postacią ciężkich powikłań infekcyjnych (w tym zapalenie płuc i sepsa).

Ostatnio dość często poruszonym tematem jest obserwacja chorych po zakończonym leczeniu. Również w przypadku chłoniaków nie zabrakło tej kwestii podczas tegorocznego kongresu ASCO. Pierwsze badanie z tego zakresu zaprezentowane podczas „Spotkania Po ASCO” dotyczyło chorych po leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large-B cell lymphoma*), u których udaje się osiągać całkowitą remisję nawet w przypadku leczenia nawrotu choroby. Wspomniane przekonanie rzutuje na zalecenia nakazujące wykonywanie badań kontrolnych po leczeniu DLBCL co 3–6 miesięcy przez okres 5 lat, w tym przez pierwsze 2 lata co 6 miesięcy przy użyciu badań tomokomputerowych. Autorzy dokonali retrospektywnej analizy dotyczącej nawrotów, której wyniki były zduńmiewające (abstr. 8504). Zaledwie u 8 osób (spośród 109 nawrotów) chorobę wykryto przy użyciu badania obrazowego. U pozostałych chorych nawrót wykryto w związku ze zgłaszanymi objawami, w badaniu przedmiotowym lub w wyniku wzrostu stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy krwi. Podobne badanie zaprezentowano w grupie chorych na chłoniaka Hodgkina (abstr. 8505). Podobnie jak w DLBCL, w chłoniaku Hodgkina podczas obserwacji po osiągnięciu całkowitej remisji wykonywanie badań kontrolnych jest częstą praktyką, która ma pozwolić

na wczesne wykrycie nawrotu. Nie ma jednak wystarczających danych na temat korzyści klinicznej badań kontrolnych. Wydaje się, że zbyt częsta ekspozycja na promieniowanie jonizujące, dodatkowa diagnostyka wynikająca z wyników nieprawdziwie dodatnich, stres psychiczny i rosnące koszty procedur przemawiają za odstąpieniem od obowiązującego modelu badań kontrolnych. Autorzy doniesienia podsumowali wyniki wnioskiem, że badania obrazowe wykonywane w okresie obserwacji po leczeniu chłoniaka Hodgkina nie przynoszą korzyści, a 98% nawrotów jest wykrywanych na podstawie wywiadu (obecne objawy) i/lub badania przedmiotowego. Wyniki dotychczasowych badań są podobne — większość wznów (ok. 80%) jest wykrywana podczas standardowego badania przedmiotowego.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Komentator już na wstępie podkreślił, że zaprezentowane przez wykładowcę prace dotyczą zastosowań nowych leków w przyszłości, ponieważ badania miały charakter doświadczeń I lub II fazy. W omówieniu dodatkowo przedstawił nowe kierunki rozwoju możliwości leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy. Jako wyzwania w leczeniu tego nowotworu określił indywidualizację leczenia pierwszej linii chorych niskiego ryzyka, optymalizację leczenia pierwszej linii chorych wysokiego ryzyka oraz identyfikację nowych leków ukierunkowanych. W komentarzu do doniesień przedstawionych na temat leczenia chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy zwrócił uwagę na potwierdzenie wartości lenalidomidu w postępowaniu podtrzymującym oraz ograniczoną wartość obecnie wykorzystywanych kryteriów w ocenie korzyści terapeutycznych.

Nowotwory głowy i szyi

Monika Rucińska

We wstępie podsumowano dotychczasową wiedzę na temat leczenia miejscowo zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi. Wiadomo, że równoczesna radiochemioterapia zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w stosunku do samodzielnej radioterapii u chorych na miejscowo zaawansowane raki regionu głowy i szyi. Jednocześnie indukcyjna chemioterapia poprawia odsetek odpowiedzi miejscowych i zmniejsza częstość przerzutów w odległych narządach, ale nie wpływa na czas przeżycia. Chemioterapia indukcyjna według schematu TPF (docetaksel, cisplatylna i fluorouracyl) jest skuteczniejsza od schematu PF (cisplatylna i fluorouracyl), a dołączenie cetuksymabu do radioterapii lub chemioterapii poprawia skuteczność.

Ponadto inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) mają działanie radiouczulające.

W wieloośrodkowym badaniu II/III fazy porównano chemioradioterapię i radioterapię z cetuksymabem z zastosowaniem chemioterapii indukcyjnej lub bez u chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory głowy i szyi (abstr. 6003). Głównymi celami badania były porównanie częstości uzyskanych odpowiedzi całkowitych po leczeniu indukcyjnym oraz czasu całkowitego przeżycia i ocena toksyczności. Zgodnie z oczekiwaniami, w grupie chorych poddawanych radiochemioterapii w porównaniu z grupą otrzymującą radioterapię z cetuksymabem znacznie częściej występowała leukopenia i neutropenia, a rzadziej odczyn skórny. Dostyc zaskakującą obserwacją było, że w grupie otrzymującej radioterapię z cetuksymabem częściej dochodziło do przerw w radioterapii dłuższych niż 3 dni, co ostatecznie wydłużało średni okres leczenia z zaplanowanych 7 do 8 tygodni. Nie wykazano jednak istotnych różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie, mediany przeżycia wolnego od choroby i przeżyć całkowitych. Nie wykazano również wpływu chemioterapii indukcyjnej na oba wskaźniki przeżycia.

Kolejne wieloośrodkowe badanie II fazy dotyczyło dość specyficznej sytuacji klinicznej (abstr. 6005) — autorzy postanowili odpowiedzieć na pytanie dotyczące możliwości zmniejszenia intensywności leczenia u chorych lepiej rokujących, czyli grupy chorych na raka płaskonabłonkowego ustnej części gardła związanego z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W badaniu wzięło udział 90 chorych, a głównym celem było uzyskanie poprawy 2-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Chorzy otrzymywali indukcyjną chemioterapię z cisplatiną, paklitaksellem i cetuksymabem, a następnie byli losowo przydzielani do jednej z 2 grup — u chorych z całkowitą odpowiedzią kliniczną stosowano radioterapię niskodawkową (IMRT Dg = 54 Gy/27 fr.) z cetuksymabem co tydzień, a w grupie chorych bez całkowitej regresji napromienianie polegało na podaniu standardowej dawki (techniką IMRT Dg = 69,3 Gy/33 fr.) z cetuksymabem co tydzień. Różnica w dawce na guz (Dg) dotyczyła wyłącznie guza pierwotnego, podczas gdy dawka podana na obszar węzłów chłonnych w obu grupach wyniosła Dg = 51,3 Gy/27 fr. Uzyskano 71,3% całkowitych odpowiedzi i blisko 9% częściowych odpowiedzi na indukcyjną chemioterapię. Roczne przeżycie wolne od progresji choroby dotyczyło 91% chorych leczonych niższą dawką, a autorzy podsumowali badanie wnioskiem o możliwości wyodrębnienia grupy dobrze rokujących chorych HPV(+), którzy mogliby być leczeni mniej intensywnie.

Kolejne doniesienia dotyczyły sekwencyjnego zastosowania nowych leków w terapii wznów miejscowych oraz raków regionu głowy i szyi w stadium uogólnienia.

W pierwszym porównano afatynib z cetuksymabem u chorych po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny (abstr. 6001). Otrzymywali oni jeden z wymienionych leków do wystąpienia progresji lub nietolerancji leczenia, a następnie otrzymywali drugi z leków tzw. *cross-over*. Skuteczność pierwszego etapu leczenia mierzona czasem do progresji była porównywalna i wynosiła 13 i 15 tygodni, odpowiednio dla afatynibu i cetuksymabu. W ostatecznych wnioskach okazało się, że sekwencyjna terapia inhibitorem EGFR i anti-ErbB przynosiła kliniczną korzyść bez względu na sekwencję leczenia, ale nieco dłuższe odpowiedzi wystąpiły w ramieniu, gdzie stosowano afatynib po cetuksymabie. Z kolei w drugim z badań u 50% chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu inhibitorem EGFR stabilizację choroby uzyskano po zastosowaniu 2 przeciwciał IgG1 anti-EGFR: mAb992 i mAb1024 (abstr. 6002).

Ostatnie z prezentowanych doniesień dotyczyły wpływu HPV/p16 na rokowanie chorych na raki regionu głowy i szyi. Do tej pory ustalono ich znaczenie prognostyczne dla chorych z rakami ustnej części gardła. Podczas kongresu ASCO przedstawiono 2 retrospektywne analizy u chorych leczonych z powodu wznowy miejscowej lub uogólnionego raka regionu głowy i szyi. W pierwszej z nich udowodniono, że obecność HPV/p16 wiąże się z lepszym rokowaniem (abstr. 6006). W drugiej analizie korelacja ta dotyczyła głównie lokalizacji w ustnej części gardła HPV/p16(+), natomiast lepsze rokowanie dotyczyło chorych z rakiem o lokalizacji innej niż ustna część gardła (abstr. 6007).

Komentarz

Jacek Jassem

Wydaje się, że wśród zaprezentowanych doniesień istotne jest badanie, które wykazało, że łączne stosowanie cetuksymabu z radioterapią może z powodu toksyczności prowadzić do wydłużenia leczenia. Czy zatem jest miejsce dla cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych nowotworów głowy i szyi? Prawdopodobnie tak, u chorych, którzy nie mogą otrzymać chemioterapii opartej na pochodnych platyny (np. z powodu niewydolności nerek), a mogą otrzymać cetuksymab.

Rak płuca

Rafał Dziadziuszko

Wykładowca podzielił swoją prezentację na 3 części. W pierwszej z nich omówił doniesienia dotyczące radykalnego leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), w drugiej części doniesienia dotyczące miejscowo zaawansowanego i uogólnionego NDRP, a w trzeciej

— raka drobnokomórkowego (DRP). Pierwszą prezentacją było podsumowanie wielośrodowego badania III fazy oceniającego skuteczność szczepionki z antygenem MUC1 (L-BLP25 — tekemotydy) w ramach leczenia uzupełniającego po zastosowaniu równoczesowej lub sekwencyjnej chemioradioterapii radykalnej u chorych w stopniu zaawansowania IIIA lub IIIB (abstr. 7500). Do badania włączono chorych, którzy otrzymali dawkę na guz wynoszącą co najmniej 50 Gy i 2 cykle chemioterapii opartej na platynie. Głównym celem badania było wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. W trakcie badania napotkano jednak nieprzewidziane trudności. Na skutek śmiertelnego przypadku zapalenia mózgu w badaniu II fazy z użyciem wymienionej szczepionki w leczeniu szpiczaka mnogiego terapię zawieszono u 531 chorych na średni okres 135 dni. Po tym czasie leczenie wznowiono z dodatkowym protokołem bezpieczeństwa. Konsekwencją decyzji była modyfikacja obecnego badania i włączenie dodatkowej liczby chorych. Czas całkowitego przeżycia wyniósł 25,6 wobec 22,3 miesiąca, odpowiednio w ramieniu eksperymentalnym i kontrolnym, ale nie wykazano znamiennej różnicy pod względem statystycznym. Uzyskano natomiast korzyść w wydłużeniu czasu do progresji objawowej (11 wobec 14 mies.). We wnioskach prezentację podsumowano w następujący sposób: po pierwsze, w badaniu START nie osiągnięto głównego celu, to znaczy znamiennego wydłużenia czasu przeżycia; po drugie, u chorych otrzymujących równoczesną chemioradioterapię (806) zaobserwowano poprawę mediany czasu przeżycia w grupie z L-BLP25 o około 10 miesięcy; po trzecie, leczenie było dość dobrze tolerowane, bez różnic w toksyczności związanej z immunoterapią, a dalsze badania w celu potwierdzenia powyższych obserwacji są jak najbardziej celowe.

Od dłuższego czasu oczekiwano wyników badania RTOG 0617 (abstr. 7501). Porównano w nim 2 dawki konwencjonalnej radykalnej radioterapii [Dg = 60 Gy i 74 Gy; napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiotherapy*) zastosowano zaledwie u ok. 50% chorych] stosowanej z chemioterapią oraz podjęto próbę określenia miejsca cetuksymabu w leczeniu NDRP. Podczas konferencji ASCO zaprezentowano dane dotyczące radioterapii, które okazały się zaskakujące. Wyższa dawka radioterapii wiązała się z gorszymi wynikami zarówno w zakresie ogólnego czasu przeżycia (66,9% i 53,9%, odpowiednio dla 60 Gy i 74 Gy), jak i czasu wolnego od progresji choroby (36,6% i 26,3%, odpowiednio dla 60 Gy i 74 Gy). Co więcej, wyższa dawka całkowita była związana z większym ryzykiem zgonu z powodu toksyczności, chociaż różnica ta nie tłumaczyła skrócenia czasu przeżycia. Ponadto stwierdzono większy odsetek niepowodzeń miejscowych w ramieniu z wyższą dawką, a nie zaobserwowano różnic w odsetku odległych przerzutów.

Kolejne badanie przedstawione przez Nordycką Grupę Raka Płuca dotyczyło roli chirurgii w leczeniu NDRP z dodatnią cechą N2 (abstr. 7504). W ramieniu badanym po chemioterapii (3 cykle chemioterapii indukcyjnej z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu) kwalifikowano chorych do leczenia operacyjnego z następową radioterapią lub do wyłącznej radioterapii. Zabieg operacyjny można było przeprowadzić u 132 (78%) chorych, przy czym u 121 chorych wykonano doszczętną resekcję (u 11 wycięcie niedoszczętne). Zastosowanie leczenia operacyjnego i radioterapii po indukcyjnej chemioterapii u chorych na NDRP z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia nie poprawiło czasu przeżycia w porównaniu z wyłączną radioterapią. Z kolei w innym badaniu porównano sekwencję leczenia: chemioterapia (3 cykle karboplatyny z docetaksem), radioterapia, zabieg operacyjny w stosunku do postępowania opartego na chemioterapii i resekcji u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA z cechą N2 (abstr. 7503). W badaniu uczestniczyło łącznie 219 chorych. W ramieniu z radioterapią odsetek odpowiedzi wyniósł 69% wobec 31% w ramieniu bez radioterapii. Dodanie sekwencyjnej radioterapii do chemioterapii indukcyjnej w stopniu zaawansowania N2 nie poprawiło jednak czasu przeżycia. Wydaje się, że standardem postępowania pozostaje jedno leczenie miejscowe, a jednocześnie nie ma wskazań do neoadiuwantowej chemioterapii, poza przypadkami raka górnego otworu klatki piersiowej.

Następne badanie II fazy — RTOG 0618 — dotyczyło roli radioterapii stereotaktycznej u chorych na NDRP o obwodowej lokalizacji w stopniu zaawansowania T1-3N0 (abstr. 7523). U chorych na wczesnego operacyjnego NDRP radioterapia stereotaktyczna pozwoliła na uzyskanie dobrej miejscowej kontroli w zakładanym 2-letnim okresie obserwacji. Jednak w badaniu wzięło udział zaledwie 26 chorych i chociaż wyniki są obiecujące, to jednak wczesne i wymagają dłuższego czasu obserwacji.

Druga część wykładu była poświęcona NDRP w stadium uogólnienia choroby. Pierwszym z omawianych doniesień była prezentacja francuska, w której przedstawiono wyniki analiz kilku kluczowych mutacji onkogenów (w tym *EGFR*, *HER2*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* i fuzji genowej *EML4-ALK*) u 10 000 chorych na NDRP (abstr. 8000). W analizie uczestniczyło 26 ośrodków diagnostyki molekularnej z Francji. Po upływie roku w bazie danych zgromadzono około 20 000 wyników, a pełne dane zgromadzono dla około 10 000 chorych. W wynikach uwagę zwracały odsetki stwierdzonych mutacji *EGFR* (9,4%, w tym 0,8% to mutacje oporności na IKT) oraz mutacji *KRAS* (26,9%) i *BRAF* (1,6%). W analizowanej grupie 57% chorych otrzymywało leczenie zgodne z oznaczonym profilem molekularnym.

Inne omawiane badania III fazy dotyczyły oceny skuteczności indywidualizowanej chemioterapii

u chorych na NDRP w stadium uogólnienia. Decyzje podejmowano na podstawie oceny ekspresji RRM1 i ERCC1 (w pierwszym badaniu) (abstr. 8001) lub na podstawie RAP80 i BRCA1 (w drugim doświadczeniu) (abstr. LBA8002). Niestety, indywidualizacja leczenia nie poprawiała wyników. W związku z gorszymi wynikami w grupie otrzymującej leczenie indywidualizowane na podstawie ekspresji w guzie pierwotnym drugie z omawianych badań (NCT00617656/GECP-BREC) zostało zamknięte.

Kolejne zagadnienie to ocena skuteczności zastosowania nowych leków. W badaniu GALAXY-1 porównano skuteczność docetakselu i skojarzenia leku z inhibitorem białka szoku termicznego 90 (ganetespib) w leczeniu drugiej linii raka gruczołowego płuca (abstr. 8007). Do badania włączono 252 chorych. Przy dobrej tolerancji leczenia, korzyść w zakresie wskaźników przeżycia (niezależnie od obecności mutacji *EGFR* lub *KRAS*) odnieśli wyłącznie chorzy rozpoczynający leczenie po upływie 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania.

Ostatnia część wykładu dotyczyła DRP. W badaniu III fazy nie wykazano różnic w zakresie parametrów przeżycia u chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP amrubicynę z cisplatyną lub etopozyd z cisplatyną (abstr. 7507). Z kolei w badaniu II fazy CALGB 30504 wykazano korzyść z podtrzymującego leczenia sunitynibem po 4–6 cyklach chemioterapii (cisplatyna lub karboplatyna i etopozyd) w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (abstr. 7506). Autorzy planują dalsze badania z wykorzystaniem sunitynibu u chorych z postacią rozległą DRP.

Komentarz

Jacek Jassem

Komentator skupił się w swoim wystąpieniu na chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego, którzy stanowią około 40% nowych rozpoznań NDRP. Większość z nich nie kwalifikuje się do pierwotnego leczenia operacyjnego, a wyniki leczenia w tej grupie są złe. Odnosił się do jednego z najbardziej kontrowersyjnych badań przedstawionych podczas konferencji ASCO, a mianowicie do badania RTOG 0617 (m.in. porównanie 2 dawek radioterapii: 60 Gy i 74 Gy). Zastosowanie wyższej dawki nie tylko pogarszało przeżycie, ale także miejscową kontrolę nowotworu. Wydaje się, że zaskakujące wyniki tego badania mogą być związane z błędami w ocenie progresji miejscowej w badaniach obrazowych. W opinii Komentatora część progresji mogła być w istocie intensywnym włóknieniem po wysokiej dawce radioterapii. Z drugiej strony nie można wykluczyć błędów w planowaniu i jakości radioterapii oraz problemów związanych z realizacją planu leczenia.

W badaniu wzięło udział 185 ośrodków, a mediana chorych na ośrodek wynosiła 2 (zakres 1–18). Część z tych ośrodków miała zapewne mniejsze doświadczenie w stosowaniu wysokiej dawki radioterapii, a plan leczenia przygotowywano dopiero po randomizacji. Technikę IMRT umożliwiającą podanie wyższej dawki zastosowano zaledwie u 46,5% chorych. Nie można również wykluczyć wpływu repopulacji guza wynikającej z przerwy w realizacji protokołu (nieakceptowalne odstępstwa od protokołu: 10% w ramieniu 60 Gy, 20% w ramieniu 74 Gy). Komentator zakończył swoją analizę badania wnioskami, że w przyszłych badaniach klinicznych i wewnętrznych protokołach radioterapii należy dokładnie określać dopuszczalne dawki na narządy krytyczne oraz wprowadzić szczegółową kontrolę jakości radioterapii. Wydaje się również, że skuteczność eskalowania dawki radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest wątpliwa, większe perspektywy ma intensyfikacja dawki.

Podkreślono konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia chorych na raka płuca. Indywidualny plan leczenia powinien być ustalony w zespole składającym się ze specjalistów wszystkich zaangażowanych specjalności (chirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, patolog i radiolog).

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Monika Rucińska

Przedstawiono wyjątkowo dużo (10) doniesień, z których aż 6 dotyczyło roli bewacyzumabu w leczeniu pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W rejestracyjnym badaniu III fazy AVAglio w ramieniu badanym do standardowej radioterapii (Dg = 60 Gy/30 fr.) i 6 cykli temozolomidu dołączono bewacyzumab w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie stosowany do progresji choroby [3]. Podczas konferencji ASCO przedstawiono w ramach badania AVAglio analizę zjawiska pseudoprogresji (abstr. 2002). Zjawisko to obserwuje się po radioterapii we wczesnym badaniu rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*). Badacze podeszli do tego zjawiska w sposób racjonalny. Oceniono pierwsze badanie kontrolne wykonane w 4. tygodniu po zakończeniu radioterapii. W przypadku wzrostu guza bez pojawienia się nowych zmian i braku cech klinicznych progresji zalecano dalszą obserwację i kwalifikowano chorych jako osoby z „potencjalną pseudoprogresją”. Następne badanie MR wykonywano po kolejnych 8 tygodniach leczenia i w przypadku stabilizacji lub regresji guza wcześniejszą „potencjalną pseudoprogresję” uznawano za „rzeczywistą pseudoprogresję”, natomiast w przypadku postępującego wzrostu masy guza, nowych zmian lub pogorszenia stanu neurologicznego chorych stwierdzano progresję choroby.

Wykazano, że u chorych leczonych bewacyzumabem odsetek „potencjalnych pseudoprogresji” był bardzo niski (2,6%) w porównaniu z grupą kontrolną (18,1%). W badaniu MR po kolejnych 8 tygodniach w ramieniu kontrolnym u połowy chorych z „potencjalną pseudoprogresją” stwierdzano pseudoprogresję, a u połowy progresję choroby. Natomiast w grupie leczonych bewacyzumabem tylko u jednego chorego z „potencjalną pseudoprogresją” potwierdzono rzeczywistą progresję choroby. Dołączenie bewacyzumabu do standardowego leczenia chorych na wielopostaciowego glejaka mózgu rzadko powoduje objaw pseudoprogresji, pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji, ale nie wpływa na czas całkowitego przeżycia. W kolejnej analizie wyników badania AVAglio oceniono jakość życia chorych z wykorzystaniem kwestionariusza ogólnego jakości życia (EORTC QLQ-C30) oraz modułu specyficznego dla nowotworów mózgu (BN20). Wykazano wydłużenie czasu do pogorszenia stanu ogólnego, poprawę jakości życia oraz poprawę samodzielnego funkcjonowania (abstr. 2005).

Kolejne badanie III fazy — RTOG 0825 — zostało przedstawione w sesji plenarnej (abstr. 1). Włączono do niego 637 chorych z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym. Po 3 tygodniach standardowego leczenia (radioterapia z temozolomidem) w badanym ramieniu dołączano bewacyzumab w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie i kontynuowano leczenie do łącznej liczby 11 cykli z temozolomidem (maks. 12 cykli). Nie wykazano poprawy w zakresie czasu przeżycia ogółem, natomiast uzyskano wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (10,7 wobec 7,3 mies.; $p = 0,007$; HR 0,79), jednak nie w stopniu pierwotnie zakładanym. Ocena jakości życia w badaniu RTOG 0825 przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, BN20 i dodatkowo *MD Anderson Symptom Inventory-Brain Tumor Module* (MDASI-BT) (abstr. 2003) oraz analiza funkcji poznawczych na podstawie kwestionariuszy *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLN-R), *Trail Making Test* (TMT) oraz *Controlled Oral Word Association* (COWA) (abstr. 2004) wykazały obniżenie jakości życia (znamiennie od 22. tygodnia po rozpoczęciu leczenia) i nasilenie objawów ubocznych charakterystycznych dla leczenia nowotworów mózgu oraz pogorszenie funkcji poznawczych u chorych otrzymujących bewacyzumab. Wyniki są sprzeczne z wynikami dotyczącymi jakości życia w badaniu AVAglio.

W innym badaniu II fazy — GLARIUS — z zastosowaniem bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia chorych na wielopostaciowego glejaka bez metylacji MGMT wykazano korzyść w 6-miesięcznym czasie przeżycia wolnym od progresji choroby w ramieniu z lekiem dołączonym do konwencjonalnej radioterapii i irynotekanu (standardowe leczenie — radioterapia z temozolomidem) (abstr. LBA2000).

Ostatnim zaprezentowanym badaniem z bewacyzumabem było badanie II fazy u chorych ze wznową glejaka wielopostaciowego po radioterapii i temozolomidzie (abstr. 2001). Chorzy otrzymywali w drugiej linii leczenia: 1) monoterapię lomustyną, 2) bewacyzumab lub 3) oba leki w skojarzeniu. Toksyczność skojarzonego leczenia wymagała obniżenia dawki lomustyny, jednak pozwoliło ono wydłużyć medianę przeżycia z 8 do 11 miesięcy. Odsetek 9-miesięcznych przeżyć wyniósł 56% w grupie leczonych lomustyną z bewacyzumabem, podczas gdy wyniki dla monoterapii były gorsze (43% i 38%, odpowiednio dla lomustyny i bewacyzumabu).

Przedstawiono 2 doniesienia dotyczące glejaków o niskim stopniu złośliwości. Pierwsze z nich dotyczyło badania II fazy, które objęło 129 chorych (abstr. 2008). W badaniu chorzy poza standardową radioterapią dla glejaków o niższym stopniu złośliwości (Dg = 54 Gy/30 fr.) otrzymywali podczas napromieniania temozolomid w dawce 75 mg/dobę przez 6 tygodni i następnie 12 cykli po 100–200 mg/m²/dobę w dniach 1.–5. co 28 dni. Przy akceptowalnej toksyczności leczenia uzyskano 3-letnie przeżycie u 73% chorych (wynik lepszy w porównaniu z dotychczasowymi wynikami osiąganymi w leczeniu glejaków o niskim stopniu złośliwości). Z kolei leczenie temozolomidem w dawce 75 mg/dobę przez 21 dni co 28 dni w porównaniu ze standardową radioterapią (Dg = 50,4 Gy/28 fr.) u chorych z delecją w obrębie chromosomu 1p nie wykazało różnic w zakresie wskaźników przeżycia, a toksyczność była większa u chorych leczonych temozolomidem (abstr. 2007).

Ostatnim zaprezentowanym badaniem było badanie III fazy obejmujące 198 chorych, u których wystąpiły działania niepożądane po leczeniu nowotworów mózgu (abstr. 2006). Lekiem badanym był selektywny odwracalny inhibitor acetylocholinesterazy stosowany obecnie w leczeniu demencji (donepezyl). Wśród badanych 66% stanowili chorzy na pierwotny nowotwór mózgu, 27% osoby z przerzutami do mózgu, a 8% chorzy na DRP po elektrywnym napromienianiu. Donepezyl stosowany w dawce 5–10 mg/dobę przez 24 tygodnie pozwolił na poprawę niektórych funkcji poznawczych (uczenie się, pamięć, napęd ruchowy).

Komentarz

Jacek Jassem

Komentator wybrał do analizy badania z zastosowaniem bewacyzumabu w taki sposób, by odpowiedzieć na pytanie o jego zastosowanie w praktyce klinicznej. Przypomniał o tym, że lek został zarejestrowany w procedurze przyspieszonej na podstawie badań II fazy, a obecne próby są pierwszymi badaniami III fazy. Wyniki obu badań są po części podobne. W obu badaniach czas przeżycia wolnego od progresji choroby wydawał

się nieco dłuższy po zastosowaniu bewacyzumabu, ale ogólne przeżycie nie uległo wydłużeniu (toksyczność akceptowalna, wpływ na jakość życia niejasny). Ocena przeżycia jest utrudniona z powodu zastosowania mechanizmu *cross-over*, a ocena czasu do progresji mogła być utrudniona z powodu pseudoprogresji. Skojarzenie bewacyzumabu z irynotekaniem wydaje się korzystniejsze od skojarzenia z temozolomidem. Komentator odniósł się także do badań z zastosowaniem temozolomidu w skojarzeniu z radioterapią u chorych na glejaki o niższym stopniu złośliwości. Dodanie temozolomidu do radioterapii nie poprawiło skuteczności wśród ogółu chorych na glejaki o niskiej złośliwości. Być może korzyść dotyczy wyselekcjonowanych podgrup (delecja 1p/19q, metylacja MGMT), chociaż nie wszyscy chorzy w tej grupie muszą otrzymać radioterapię (u części standardem jest nadal obserwacja).

Nowotwory przewodu pokarmowego

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Jednym z powracających tematów podczas kongresu ASCO były zasady obserwacji chorych po radykalnym leczeniu przeciwnowotworowym. Duże zainteresowanie wzbudziła praca dotycząca obserwacji po leczeniu chorych na raka jelita grubego w I–III stopniu zaawansowania klinicznego (abstr. 3500). U wszystkich chorych wykonano na wstępie badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz ocenę stężenia antygenu rakowo- płodowego (CEA, *carcino-embryonic antigen*) w celu wykrycia wczesnego rozsiewu choroby. Następnie przydzielono ich metodą losową do 4 grup: 1) obserwowanych w tak zwany sposób minimalny (chorzy zgłaszali się do lekarza pierwszego kontaktu w przypadku wystąpienia dolegliwości, natomiast obowiązkowo mieli wykonywane badanie KT między 12. i 18. miesiącem po leczeniu); 2) poddawanych regularnemu monitorowaniu CEA co 3 miesiące w okresie pierwszych 2 lat i następnie co 6 miesięcy przez następne 3 lata (badanie KT było wykonywane podobnie jak w grupie „minimalnej” obserwacji); 3) obserwowanych bez wykonywania pomiarów CEA, z przeprowadzaniem badania KT co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata i następnie raz w roku lub 4) „intensywnej” obserwacji (badanie KT wykonywane jak w grupie trzeciej oraz monitorowanie co 3 miesiące stężenia CEA). Odsetek nawrotów, w których możliwe było radykalne leczenie chirurgiczne, w grupie „minimalnej” obserwacji wynosił 2,3%, a w pozostałych grupach odpowiednio 6,7%, 8% i 6,6%. Różnica między oceną CEA i KT była niewielka i nieznamienna, bez wpływu na dodatkową korzyść z wykonywania obu tych badań równocześnie. Wielokrotnie powtarzane badania KT nie zwiększają korzyści w porównaniu z badaniem poje-

dynczym z monitorowaniem CEA, zwiększają natomiast ryzyko wtórnych nowotworów. Należy podkreślić, że prawie wszystkie nawroty w grupie „minimalnej” obserwacji zostały wykryte w momencie zgłoszenia się na badanie KT między 12. i 18. miesiącem po leczeniu. Co istotne, odsetek nawrotów nie zależał od wyjściowego stopnia zaawansowania A, B czy C według skali Dukesa. Po okresie 3 lat obserwacji ryzyko wystąpienia nawrotu było niewielkie. Podobnie sugerowana korzyść z bardziej intensywnej obserwacji była niezależna od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby. Z kolei w zakresie czasu całkowitego przeżycia nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Należy jednak pamiętać, że są to wczesne wyniki i na rezultaty ostatecznej analizy trzeba jeszcze poczekać.

Kolejne prezentowane badanie (TRIBE) dotyczyło leczenia pierwszej linii przerzutowego raka jelita grubego (abstr. 3505). Chorych przydzielono metodą losową do ramienia FOLFIRI/bewacyzumab lub do ramienia FOLFOXIRI/bewacyzumab w leczeniu indukcyjnym do 12 cykli, a następnie fluorouracylem z modulacją foliniem wapnia i bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym do progresji. Schemat FOLFOXIRI/bewacyzumab w porównaniu ze schematem FOLFIRI/bewacyzumab pozwolił na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększenie odsetka uzyskanych odpowiedzi kosztem akceptowalnego wzrostu częstości działań niepożądanych. Wyższy odsetek odpowiedzi nie przekładał się jednak na zwiększenie odsetka operacji typu R0.

Bardzo interesującym badaniem było FIRE3, w którym uczestniczyło blisko 600 chorych bez mutacji w genie *KRAS* (abstr. 3506). Chorzy zostali losowo przydzieleni do 2 grup, w których do schematu FOLFIRI dodano cetuksymab lub bewacyzumab. W ramieniu z cetuksymabem aż 13 chorych zostało wyłączonych z badania z powodu reakcji alergicznych. Mediana czasu przeżycia ogólnego była znamienne dłuższa w grupie chorych leczonych z zastosowaniem cetuksymabu, ale mediana czasu wolnego do progresji i wskaźnik odpowiedzi były podobne w obu grupach. Nie można jednak wykluczyć wpływu na wyniki badania zastosowanej po progresji drugiej linii leczenia na zasadzie tzw. *cross-over*. Wydaje się, że dołączenie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w drugiej linii leczenia mogło się wiązać z wydłużeniem przeżycia całkowitego.

Badanie NEW EPOC dotyczyło leczenia chorych z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego w wątrobie (abstr. 3504). W ramieniu standardowym chorzy otrzymywali chemioterapię przez 12 tygodni, następnie przeprowadzano zabieg resekcji zmian przerzutowych, po którym przez kolejne 12 tygodni otrzymywali chemioterapię. W ramieniu badanym do chemioterapii dodawano cetuksymab. Wnioski były zaskakujące, bo „więcej” nie przełożyło się na „lepiej”. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znaczą-

co krótszy w grupie chorych leczonych cetuksymabem, niezależnie od rodzaju zastosowanej chemioterapii, rozległości i jakości zabiegu chirurgicznego. Wydaje się, że chemioterapia skojarzona z cetuksymabem nie powinna być stosowana u chorych z przerzutami do wątroby resekcyjnymi lub o granicznej resekcyjności.

W następnym badaniu retrospektywnie przeanalizowano czynniki o wartości predykcyjnej w leczeniu panitumumabem (abstr. 3511). W podgrupie chorych bez mutacji w genach *RAS* leczonych schematem FOLFOX z panitumumabem odnotowano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia ogólnego o ponad 5 miesięcy w porównaniu z otrzymującymi wyłącznie chemioterapię. Mutacje w eksonach 3. i 4. genu *KRAS* oraz 2., 3. i 4. genu *NRAS* okazały się negatywnymi czynnikami predykcyjnymi dla leczenia panitumumabem. Z kolei mutacja genu *BRAF* nie była czynnikiem predykcyjnym, ale stanowiła niekorzystny czynnik rokowniczy niezależnie od schematu leczenia.

Niezwykle ważne z punktu widzenia klinicznego jest pytanie o celowość leczenia podtrzymującego w uogólnionym raku jelita grubego. Przedstawiono wyniki 2 badań, które dotyczyły tego zagadnienia. W pierwszym (badanie CAIRO 3) chorzy otrzymywali 6 cykli chemioterapii według schematu CAPOX i bewacyzumab, a następnie byli losowo przydzielani do ramienia z podtrzymującym leczeniem kapecytabiną i bewacyzumabem lub ramienia wyłącznej obserwacji (abstr. 3502). W obu ramionach w przypadku progresji choroby wdrażano reindukcję schematem stosowanym pierwotnie. Głównym celem było uzyskanie dłuższego czasu od randomizacji do progresji po ponownym wprowadzeniu leczenia według schematu CAPOX z bewacyzumabem. Podtrzymujące leczenie kapecytabiną i bewacyzumabem okazało się możliwe do przeprowadzenia i znamienne wydłużało czas do progresji. Korzyść z zastosowanego leczenia podtrzymującego była także widoczna w analizie całkowitego przeżycia. W drugim badaniu po chemioterapii pierwszej linii w leczeniu podtrzymującym stosowano bewacyzumab do progresji (abstr. 3503). W analizie *non-inferiority* podtrzymujące leczenie bewacyzumabem wydłużało medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5 tygodni, ale nie wpływało na poprawę całkowitego przeżycia. Mniej optymistyczna jest analiza kosztów leczenia, ponieważ bewacyzumab zwiększał koszty o 30 000 USD.

Druga część prezentacji dotyczyła pozostałych nowotworów przewodu pokarmowego. Jako pierwsze przedstawiono badanie COUGAR, które dotyczyło drugiej linii leczenia zaawansowanego raka gruczołowego przełyku i żołądka w przypadku oporności na pochodne platyny i fluorouracyl (abstr. 4023). Chorzy otrzymywali losowo leczenie docetaksemem lub najlepsze postępowanie objawowe z możliwością zastosowania radioterapii. Leczenie drugiej linii docetaksemem wydłużyło medianę

czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z postępowaniem objawowym. Wydaje się, że docetaksel stanowi opcję leczenia, z zastrzeżeniem ryzyka toksyczności. Z kolei w drugim badaniu dołączenie docetakselu do chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku nie poprawiło odsetka patologicznych całkowitych regresji i operacji typu R0 (abstr. 4026).

Ostatnim omawianym zagadnieniem było leczenie nowotworu najgorzej rokującego spośród nowotworów przewodu pokarmowego — raka trzustki. Wyniki badania MPACT dowiodły, że dołączenie nabpaklitakselu do gemcytabiny prowadzi do znaczącego wydłużenia obu wskaźników przeżycia kosztem zwiększonej toksyczności (abstr. 4005). Wydaje się, że ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z KT (PET-KT) i monitorowania stężenia Ca19-9 lepiej koreluje z czasem całkowitego przeżycia niż wyłączna ocena w KT. Z kolei wyniki badania LAP 07 dowodzą, że w miejscowo zaawansowanym raku trzustki chemioradioterapia nie jest skuteczniejsza od samej chemioterapii, a dołączenie do leczenia erlotynibu nie poprawia skuteczności, natomiast zwiększa jego toksyczność (abstr. 4003).

Komentarz

Maciej Krzakowski

Komentator na wstępie wypowiedzi podkreślił, że przedstawia swój punkt widzenia. Po krótkim wstępie teoretycznym zestawił ze sobą badania TRIBE i FIRE3. Liczba chorych w obu badaniach była podobna (odpowiednio 508 i 592). W badaniu TRIBE główny cel (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) został osiągnięty, podczas gdy w badaniu FIRE3 nie osiągnięto zakładanego zwiększenia odsetka odpowiedzi. Jednak pierwsze z wymienionych badań nie wykazało wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz zwiększenia odsetka odpowiedzi (w tym R0) i nie oceniono w nim jakości życia. Z kolei w drugim z omawianych badań wykazano wpływ na czas przeżycia ogółem, mimo braku wpływu na odsetek odpowiedzi i przeżycia wolne od progresji (podobnie nie oceniono jakości życia). Zdaniem Komentatora wszystkie przedstawione wyżej wyniki powodują, że miejsce obu badanych przeciwciał w pierwszej linii leczenia jest nadal niepewne. Wydaje się, że bewacyzumab jest najbardziej wartościowy w drugiej linii leczenia.

W opinii Komentatora podtrzymujące leczenie w raku jelita grubego nie ma obecnie uzasadnienia głównie z powodu braku wpływu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i możliwe pogorszenie jakości życia chorych związane z jego toksycznością.

W przypadku chorych na raka trzustki w stadium miejscowego zaawansowania bez objawów choroby koncepcja odsunięcia w czasie radiochemioterapii (postępowanie związane często z występowaniem działań niepożądanych) jest według komentującego wartościowym postępowaniem u chorych bez objawów związanych z nowotworem.

Nowotwory ginekologiczne

Radosław Mądry

Wykładowca na wstępie podkreślił, że podczas sesji plenarnej kongresu ASCO przedstawiono 2 duże prezentacje dotyczące nowotworów kobiecego układu płciowego. Pierwsza z nich została omówiona wcześniej, a druga dotyczyła skuteczności bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią paklitaksellem i cisplatyną lub topotekanem u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (abstr. 3). Skuteczność obu schematów chemioterapii była podobna. Natomiast dołączenie bewacyzumabu, niezależnie od rodzaju chemioterapii, pozwoliło w obu schematach na wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (8,2 wobec 5,9 mies.; $p = 0,0002$) i czasu przeżycia ogółem (17,0 wobec 13,3 mies.; $p = 0,0035$).

W kolejnym badaniu III fazy CHORUS oceniono skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej (3 cykle chemioterapii — zabieg operacyjny — 3 cykle chemioterapii) w porównaniu z pierwotną resekcją i następową chemioterapią (6 cykli) opartą na paklitakselu i pochodnych platyny u chorych na zaawansowanego raka jajnika (abstr. 5500). Do badania włączono 552 chore w stopniu zaawansowania klinicznego według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) IIIC–IV. U 16% chorych rozpoznanie histopatologiczne uzyskano drogą laparoskopii, natomiast u 84% jedynie w wyniku biopsji. Możliwość doszczętnego wycięcia uzyskano u 16% chorych pierwotnie operowanych, podczas gdy w grupie po chemioterapii neoadiuwantowej odsetek ten wyniósł 40%. W grupie leczonej indukcyjnie obserwowano mniej powikłań okołoperacyjnych i mniejszą śmiertelność okołoperacyjną (0,5% wobec 5,6%). Nie wykazano różnic w zakresie wskaźników przeżycia. Podobne badania zaprezentowano w sesji plakatowej. W kanadyjskim badaniu oceniono retrospektywnie czas przeżycia całkowitego u chorych na surowiczego raka jajnika w stopniu zaawansowania FIGO IIIC i IV, które były leczone pierwotnie operacyjnie lub otrzymywały przedoperacyjną chemioterapię indukcyjną w latach 2003–2011 (abstr. 5561). Chore leczone pierwotnie operacyjnie, u których udało się wykonać całkowitą cytoredukcję, miały istotnie dłuższe przeżycie całkowite (7-letnie przeżycie obserwowano odpowiednio u 59% i 20% chorych). Wydaje się, że korzystać z indukcyjnej

chemioterapii odnoszą chore z przeciwwskazaniami do rozległego zabiegu chirurgicznego, a radykalność operacji przeprowadzonej w grupie poddanej pierwotnej chirurgii istotnie wpływa na przeżycie. Z kolei retrospektywna analiza danych chorych na raka jajnika w stopniach FIGO IIIC–IV wykazała wysoką resekcyjność po indukcyjnej chemioterapii (paklitaksel i pochodne platyny) (abstr. 5540). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była podobna do uzyskanych w innych badaniach (9,5 mies.) i jednocześnie uzyskano zaskakująco długie całkowite przeżycie (57,7 mies.). Indukcyjna chemioterapia w zaawansowanym raku jajnika powinna być opcją leczenia dla chorych, które nie są pierwotnie kandydatkami do leczenia chirurgicznego.

Następne omawiane doniesienia dotyczyły modyfikacji schematów chemioterapii w leczeniu raka jajnika. W badaniu III fazy MITO-7 oceniono skuteczność chemioterapii z cotygodniowym podawaniem paklitakselu oraz karboplatyny co 21 dni w porównaniu z leczeniem standardowym u chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania FIGO IC–IV (abstr. LBA5501). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (mediany odpowiednio 18,8 i 16,5 mies.). Natomiast jakość życia chorych leczonych schematem z cotygodniowym stosowaniem paklitakselu była gorsza w pierwszym tygodniu leczenia, zaś u leczonych standardowo obniżała się wraz z czasem trwania chemioterapii.

Od lat powraca temat leczenia podtrzymującego w raku jajnika. W badaniu III fazy AGO-OVAR16 oceniono skuteczność leczenia konsolidującego za pomocą pazopanibu u 940 chorych w stopniu zaawansowania FIGO II–IV, u których nie stwierdzono progresji choroby w trakcie chemioterapii pierwszej linii (6 cykli karboplatyny i paklitakselu) (abstr. 5503). Uzyskano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany 17,9 i 12,3 mies.), jednak bez wpływu na całkowite przeżycie i kosztem występowania działań niepożądanych związanych z pazopanibem. Z kolei w podobnym badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji azjatyckiej u chorych po 8 cyklach chemioterapii nie wykazano wpływu podtrzymującego leczenia pazopanibem na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w obu grupach mediana 18,1 mies.) (abstr. 5512). Wynik badania może pośrednio wskazywać na różnice w metabolizmie leków lub inne epigenetyczne między populacją kaukaską i azjatycką.

Brak skutecznego skriningu raka jajnika. Przedstawione wyniki drugiego etapu brytyjskiego programu wczesnego wykrywania raka jajnika u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (dodatni wywiad rodzinny, przy obecności lub braku mutacji genów *BRCA1/2*) nie uzasadniają prowadzenia skriningu (abstr. 5507). Wprawdzie podczas pierwszego etapu (kwalifikacja do ultrasonografii przezpochwowej i ewentualnej następowej chirurgii na

podstawie stężenia Ca125) odsetek wykrytych wczesnych postaci raka wyniósł 31%, ale w drugim etapie monitorowanie stężenia Ca125 co 4 miesiące i wykonywanie ultrasonografii przezpochwowej co rok nie wpłynęły na zwiększenie wykrywalności. W grupie wysokiego ryzyka raka jajnika/jajowodu standardem pozostaje profilaktyka chirurgiczna.

Ostatnie zaprezentowane badania dotyczyły chorych na raka sromu. W ramach niemieckiego badania AGO CaRE podjęto próbę identyfikacji klinicznych i patologicznych czynników związanych z ryzykiem wczesnego nawrotu u chorych z cechą N0 (abstr. 5531). Jedynym czynnikiem ryzyka okazał się wiek. Natomiast w innym badaniu retrospektywna analiza chorych na raka sromu z cechą N(+) leczonych w latach 1988–2008 wyłącznie chirurgicznie lub z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii wykazała wydłużenie przeżycia w grupie otrzymujących radioterapię, niezależnie od liczby zajętych węzłów (37 wobec 70 mies.) (abstr. 5609).

Komentarz

Maciej Krzakowski

Komentator odniósł się przede wszystkim do leczenia podtrzymującego, przypominając na wstępie jego definicję: przedłużenie korzystnego stanu uzyskanego w następstwie stosowania zaplanowanego leczenia indukującego. Podkreślił, że warunkiem uzasadnienia dla stosowania leczenia podtrzymującego jest uzyskanie wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia. Teoretycznie uzasadnienie leczenia podtrzymującego jest bezdyskusyjne, ale przedstawione wyniki obu badań (pazopanib i olaparyb) w opinii Komentatora nie pozwalają jeszcze na przeniesienie ich do praktyki klinicznej. Z kolei badanie z zastosowaniem bewacyzumabu w leczeniu raka szyjki macicy zasługuje na uwagę — jego wartością jest uzyskanie korzyści u chorych z nawrotem choroby w okolicy pierwotnie napromienianej. Wyniki badania mogą stanowić uzasadnienie dla stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w zaawansowanym raku szyjki macicy.

Mięsaki i czerniak

Piotr Rutkowski

Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp w leczeniu chorych na czerniaki w stadium uogólnionym. Podczas tegorocznego kongresu ASCO nie zabrakło nowych istotnych klinicznie doniesień. Nowe kierunki badań w leczeniu czerniaków obejmują głównie immunoterapię (swoista, nieswoista i adoptywna), leczenie ukierunkowane molekularnie oraz połączenia obu metod. Do leków ukierunkowanych molekularnie, poza wemu-

rafenibem, dołączyły: dabrafenib (inhibitor BRAF) i trametynib (inhibitor MEK).

Pierwszym omówionym badaniem była aktualizacja wyników leczenia wemurafenibem chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji w genie *BRAF* (abstr. 9046). Wyniki potwierdzają wyższe ryzyko występowania wtórnych nowotworów skóry (zwykle raki kolczystokomórkowe o stopniu złośliwości histologicznej G1 bez przerzutów odległych) w związku ze stosowaniem wemurafenibu. Czas wolny od choroby o medianie około 6,7 miesiąca był zgodny z oczekiwaniami, ale całkowite przeżycie o medianie 15 miesięcy potwierdza według autorów skuteczność stosowania wemurafenibu po progresji ogniskowej choroby.

Kolejna przedstawiona aktualizacja wyników dotyczyła badania III fazy z dabrafenibem w porównaniu z dakarbazyną w monoterapii (abstr. 9013). Lek wykazywał podobną skuteczność i toksyczność do wemurafenibu. Niestety, nadal brak wiarygodnych biomarkerów predykcyjnych u chorych leczonych inhibitorami BRAF. W jednym z doniesień wykazano korelację pomiędzy wolnym krążącym DNA z mutacją *BRAF* a korzyścią z leczenia tymi lekami (abstr. 9020). Okazało się, że zgodność mutacji we krwi i w guzie jest wysoka, a chorzy bez wolnego krążącego DNA mieli lepsze wyniki leczenia. Jest to interesująca obserwacja, ale wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Podłożem do rozwoju teorii leczenia skojarzonego są mechanizmy oporności na inhibitory BRAF. U prawie 2/3 chorych progresja jest związana z reaktywacją szlaku MAP-kinazy, który był pierwotnie zablokowany. Wykazano, że wczesna podwójna blokada MAP dabrafenibem z trametynibem może przewyżczać pierwotną oporność i opóźnić wtórną oporność na inhibitory BRAF (abstr. 9005). Natomiast u chorych wcześniej leczonych inhibitorem BRAF skojarzenie obu leków w przypadku PD ma mniejszą skuteczność.

Podczas konferencji ASCO przedstawiono badanie II fazy, w którym porównano skuteczność ipilimumabu i skojarzenia leku z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów [GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (aktywator układu immunologicznego)] (abstr. 9007). Leczenie skojarzone pozwoliło na wydłużenie całkowitego przeżycia (17,5 wobec 12,7 mies.). Wyniki te uzasadniają dalsze badania z wykorzystaniem powyższego schematu.

Od kilku lat duże znaczenie w leczeniu czerniaków przypisuje się zahamowaniu PD-1. W porównaniu z terapią anti-CTLA4 cechuje się znacznie lepszą tolerancją, mniejszą liczbą poważnych toksyczności (mniej biegunk i zapalenia jelit, mniejsza konieczność stosowania kortykosteroidów i hospitalizacji, rzadsze przerywanie leczenia z powodu powikłań, brak zgonów związanych z toksycznością). W przedstawionym badaniu I fazy, do którego włączono 107 chorych na zaawansowanego

czerniaka otrzymujących wcześniej 1–5 linii leczenia, zastosowanie niwolumabu pozwoliło osiągnąć wyniki porównywalne z leczeniem anti-CTLA4 przy znacznie mniejszej toksyczności leczenia (abstr. 9006). Co więcej, mediana czasu trwania odpowiedzi (2 lata) była najdłuższa z dotychczas osiągniętych wyników. Z kolei u chorych wcześniej leczonych lub nieotrzymujących ipilimumabu zastosowanie niwolumabu w połączeniu ze szczepionką peptydową pozwoliło na uzyskanie 25% odpowiedzi (abstr. 9011). Leczenie innym inhibitorem PD-1, lambrolizumabem, pozwoliło osiągnąć odsetek odpowiedzi 50–60%, włączając również chorych wcześniej leczonych ipilimumabem (abstr. 9010). Obiecującą strategią anti-PD-1 w leczeniu czerniaków jest także zablokowanie jego ligandu PD-L1 (abstr. 3001). Łączne stosowanie niwolumabu i ipilimumabu nie zwiększyło toksyczności leczenia (abstr. 9012). Odsetek uzyskanych odpowiedzi w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków wyniósł 40%, a aktywność kliniczna (liczona łącznie ze stabilizacją) została potwierdzona u ponad 65% chorych. Około 82% chorych przeżyło rok od rozpoczęcia leczenia.

Zaprezentowano ostateczne wyniki badania z losowym doбором chorych na czerniaka z cechą N(+), w którym stosowano uzupełniającą radioterapię po limfadenektomii lub wyłącznie leczenie chirurgiczne (abstr. 9001). Radioterapia uzupełniająca pozwoliła na zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych, kosztem zwłóknienia w polu napromieniania i obrzęków, zwłaszcza w obrębie kończyny dolnej. Liczba zajętych węzłów chłonnych, naciek pozatorebkowy i płeć męska negatywnie korelowały z czasem całkowitego przeżycia.

Omówiono 3 badania dotyczące leczenia podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*). W badaniu EORTC wykazano, że leczenie uzupełniające imatynibem przez 2 lata jest lepsze od wyłącznej obserwacji u chorych po operacyjnym leczeniu GIST z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (abstr. 10500). Wykazano, że uzupełniające leczenie imatynibem nie wiąże się z opornością na lek w przypadku nawrotu. W kolejnej pracy przedstawiono wyniki porównania nilotynibu i imatynibu w pierwszej linii leczenia uogólnionych GIST (abstr. 10501). Badanie zostało przerwane w kwietniu 2011 roku z powodu nasilonej toksyczności i zwiększenia liczby zgonów w grupie z nilotynibem. Z kolei w badaniu GRID wykazano korzyść z leczenia regorafenibem w porównaniu z placebo u chorych na GIST niezależnie od obecności pierwotnych lub wtórnych mutacji *KIT* (abstr. 10551). Analizę mutacji przeprowadzono z krążącego DNA w krwi. W przyszłości ten sposób oznaczania mutacji z pewnością będzie alternatywą dla tkankowych biopsji jako metoda mniej inwazyjna i równie wiarygodna. W pracy wykazano wysoką zgodność między mutacjami wykrytymi w krążącym DNA i obecnymi w materiale

tkankowym. Dotyczyło to pierwotnych i wtórnych mutacji *KIT* związanych z opornością na imatynib. Wykrywalność mutacji w krążącym DNA była wyższa niż w guzie (47% wobec 12%), ale należy pamiętać o braku dostępności w niektórych przypadkach materiału tkankowego. Ponadto analizy wykazały korzyści z leczenia regorafenibem w porównaniu z placebo niezależnie od obecności pierwotnych i wtórnych mutacji *KIT*.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Komentator rozpoczął swoją wypowiedź od przypomnienia kilku ważnych informacji dotyczących czerniaków. Pierwszą z nich jest podwojenie liczby zachorowań w ciągu ostatniej dekady i agresywny przebieg u części chorych (25–50%). Drugim faktem jest brak dostatecznej realizacji pierwotnej profilaktyki. Ponadto diagnostyka i pierwotne leczenie nie zawsze są zgodne z wytycznymi, a systemowe leczenie jest nadal niedostatecznie skuteczne. Obecnie trwa swoista ewolucja leczenia czerniaków z kilkoma głównymi kierunkami badań: wykrywanie nowych celów terapeutycznych, kojarzenie leków i zmniejszenie toksyczności leczenia. W opinii Komentatora skojarzenie ipilimumabu i niwolumabu wykorzystuje mechanizm oddziaływania na 2 różne punkty uchwytu. Do takiego samego efektu pod postacią zwiększenia cytotoksyczności zależnej od limfocytów T prowadzi skojarzenie ipilimumabu z GM-CSF. Takie skojarzenia mają swoje niewątpliwe zalety (np. zwiększenie indeksu terapeutycznego, niezależność aktywności od rodzaju zaburzeń genetycznych, możliwości uzyskania długotrwałych odpowiedzi przy przewidywalnej i odwracalnej toksyczności). Są też jednak wątpliwości — wczesne wyniki powinny zostać zweryfikowane w badaniach III fazy i wydaje się, że konieczna jest identyfikacja biomarkerów dla takiego leczenia.

W omówieniu wyników badań GIST Komentator zwrócił uwagę na ewolucję związaną z możliwościami identyfikowania zaburzeń molekularnych o dużym znaczeniu dla doboru leczenia oraz niewątpliwe przesłanki za stosowaniem przedłużonego leczenia imatynibem u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

Leczenie wspomagające

Renata Zaucha

U około 80% chorych na nowotwory lite występują przerzuty w kościach. Głównymi objawami w przebiegu przerzutów kostnych są: ból, patologiczne złamania, hiperkalcemia, zespół ucisku rdzenia kręgowego. Od lat uznanym standardem postępowania jest paliatywna radioterapia, która u 70–80% chorych pozwala na uzy-

skanie efektu przeciwbólowego. Od kilku lat w leczeniu wspomagającym stosuje się również dwufosfoniany, a ostatnio denozumab, które pozwalają na opóźnienie wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych. W związku z postępującym wydłużeniem przeżycia chorych istnieje potrzeba zwiększenia skuteczności leczenia miejscowego przerzutów kostnych.

Pierwsze przedstawione badanie dotyczyło stereotaktycznego napromieniania przerzutów mięsaków do kręgosłupa (abstr. 9501). Mięsaki są powszechnie uważane za nowotwory promieniooporne, okazuje się jednak, że podwyższenie dawki może doprowadzić do potencjalnej promieniowrażliwości. Konwencjonalna radioterapia daje w takich przypadkach niedostateczną kontrolę miejscową. Autorzy retrospektywnego doniesienia przeanalizowali wyniki napromieniania 120 ognisk kostnych u 88 chorych na mięsaki. Stosowano 2 techniki napromieniania: 28,5 Gy/3 fr. (52 ogniska/43%) lub 24 Gy/1 fr. (68 ognisk/57%). Zmiany leczone pojedynczą frakcją były znamienne mniejsze niż w grupie leczonej 3 frakcjami. Wznovy występowały u 11,5% chorych w grupie leczonej pojedynczą frakcją i u 27% w grupie leczonej 3 frakcjami. Toksyczność była akceptowalna. Drugie zaprezentowane badanie również dotyczyło miejscowego leczenia bolesnych przerzutów do kości, ale za pomocą fali ultradźwiękowej o wysokiej częstotliwości pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRgFUS, *magnetic resonance imaging guided focused ultrasound surgery*) (abstr. 9500). W tym prospektywnym badaniu z losowym doбором chorych porównywano MRgFUS z placebo, a porównanie opierało się na ocenie według kwestionariusza NRS, obiektywnej odpowiedzi (zapotrzebowanie na opioidy), jakości życia i tolerancji. Warto także podkreślić, że do badania włączano chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia napromienianiem i ze zmianami zlokalizowanymi przynajmniej 10 mm od skóry i ważnych narządów. Wyniki zachęcają do stosowania tej metody — poprawiała ona jakość życia chorych, obniżała zapotrzebowanie na opioidy i zmniejszała nasilenie oceniane w skali NRS. Potencjalne wątpliwości budzi jednak wystarczająca znajomość techniki, ryzyko uszkodzenia sąsiednich struktur (nerwy, jelita, skóra) oraz zależność ryzyka uszkodzeń od doświadczenia wykonującego. Wydaje się, że metoda jest bezpieczna i skuteczna przez okres do 3 miesięcy po zastosowaniu. Stanowi opcję dla chorych, którzy wyczerpali możliwości radioterapii.

Następne badanie z tego zakresu dotyczyło porównania pojedynczej frakcji z wieloma frakcjami w przypadku ponownego napromieniania przerzutowych zmian kostnych (abstr. 9502). Zastosowano dawkę 8 Gy w pojedynczej frakcji lub 20 Gy w 5 frakcjach. Do badania, w którym oceniano odpowiedzi po 2 miesiącach oraz działania niepożądane, włączono 850 chorych. Analizę przeprowadzono jednak jedynie na grupie 66% chorych

z powodu zgonów w trakcie obserwacji. Wyniki tego badania typu *non-inferiority* z randomizacją wskazują, że tolerancja pojedynczej dawki była lepsza, a skuteczność nie była niższa od leczenia wieloma frakcjami. Leczenie pojedynczą frakcją nie było wolne od wad — w tej grupie stwierdzano więcej złamań i objawowego ucisku rdzenia kręgowego.

W dalszej kolejności przedstawiono badanie odnoszące się do ważnego problemu klinicznego — neuropatii obwodowej po zastosowaniu oksaliplatyny (abstr. 3501). Celem badania była ocena skuteczności zastosowania wapnia i magnezu podawanych dożylnie w zapobieganiu skumulowanej neurotoksyczności indukowanej oksaliplatyną. Doniesienie jest o tyle ciekawe, że na podstawie poprzednio opublikowanych badań w części ośrodków stosowanie wapnia i magnezu jest standardem postępowania. Badanie, które obejmowało 353 chorych leczonych według schematu FOLFOX, było zaprojektowane z randomizacją do 3 ramion. W pierwszym z nich podawano wymienione sole przed wlewem i po wlewie oksaliplatyny, w drugim ramieniu tylko przed wlewem, a w trzecim stosowano tylko placebo. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie ostrej neuropatii i innych działań niepożądanych, dawki chemioterapii lub przedwczesnego zakończenia leczenia.

Kolejnym ważnym z punktu widzenia klinicysty zjawiskiem jest wtórny do chemioterapii brak miesiączki u leczonych kobiet, który jest często obserwowany i wiąże się z bardzo nasilonymi objawami menopauzy u młodych chorych. U chorych na raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych ustanie czynności jajników jest korzystnym czynnikiem rokowniczym. Określenie czynników ryzyka tego zjawiska umożliwi w przyszłości świadome podejmowanie decyzji dotyczących leczenia i macierzyństwa u leczonych kobiet. W jednym z prezentowanych na konferencji ASCO badań autorzy zainteresowali się potencjalnym znaczeniem hormonu anty-mullerian (AMH), który jest produkowany przez komórki ziarniste jajnika. W teorii jest potencjalnym markerem rezerw jajnika, bo jego niskie stężenie (< 1 ng/ml) jest czynnikiem predykcyjnym niepowodzenia zapłodnienia *in vitro*. Dodatkowo stężenie AMH jest stałe, niezależnie od fazy cyklu, ale obniża się z wiekiem. Prospektywne badanie dotyczyło chorych na wczesnego raka piersi, u których przed rozpoczęciem leczenia oznaczano stężenie AMH w surowicy (abstr. 9508). Następnie zbierano dane, przeprowadzając z chorymi telefoniczną ankietę na temat miesiączek do 18 miesięcy po zakończeniu terapii. Ostatecznie w analizie wieloczynnikowej zmiennymi czynnikami ryzyka zaniku miesiączki były wiek i stężenie AMH. Jednak ze względu na krótki okres obserwacji w celu oceny roli AMH jako biomarkera utraty miesiączki po chemioterapii i niepłodności potrzebne są badania z dłuższym okresem obserwacji przeprowadzone na większej liczbie chorych.

Ostatnim omawianym badaniem była praca nawiązująca do szeregu projektów poszukujących substancji w diecie, które zmniejszają ryzyko zachorowania na poszczególne nowotwory. Najlepiej poznanymi substancjami o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym są polifenole. W badaniach prowadzonych na liniach komórkowych, zwierzętach oraz w niewielkich badaniach II fazy u ludzi wykazano, że polifenole zmniejszają ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory (np. raka piersi, trzustki, przełyku, jajnika, gruczołu krokowego). Autorzy zaprojektowali i przeprowadzili prospektywne badanie suplementacji diety polifenolami, takimi jak wyciąg z granatów 100 mg (kwas elagowy), zielonej herbaty (epigallocatechina) 100 mg, brokułów (lوتيocyjanian) 100 mg oraz kurkumy 100 mg w postaci kapsułek 2 razy na dobę, w porównaniu z placebo stosowanymi przez 6 miesięcy (abstr. 5008). Punktem końcowym była ocena stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) wykonywana co 3 miesiące. Do badania włączono 203 chorych poddanych wyłącznej obserwacji z powodu wczesnego raka stercza (59% bez leczenia, 41% z powolnym narastaniem stężenia PSA po wcześniejszym leczeniu radykalnym). Okazało się, że w grupie otrzymującej suplement diety mediana wzrostu stężenia PSA wyniosła 14,7% w porównaniu z 78,5% w grupie kontrolnej. Również po zakończeniu leczenia stabilne lub niższe stężenie PSA obserwowano u 46% chorych w grupie badanej w stosunku do 14% w grupie kontrolnej.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Raporty krajowego konsultanta w dziedzinie radioterapii onkologicznej mówią, że każdego roku w Polsce około 80 000 chorych jest poddawanych radioterapii, z czego około 30 000 otrzymuje napromienianie paliatywne. Czas oczekiwania na rozpoczęcie radioterapii paliatywnej wynosi średnio 6–12 tygodni. W związku z tymi danymi badanie dotyczące leczenia pojedynczą frakcją w przypadku przerzutów w kościach jest ważne klinicznie. W opinii Komentatora takie leczenie jest skuteczne, użyteczne i opłacalne. Technika leczenia przy użyciu fali ultradźwiękowej pod kontrolą jądrowego rezonansu magnetycznego niewątpliwie napotka bariery techniczne, wątpliwości budzi też trwałość efektu terapeutycznego.

Komentator przytoczył 2 badania przedstawione na tegorocznej konferencji ASCO z zastosowaniem modafinyli w zespole zmęczenia i senności związanymi z leczeniem przeciwnowotworowym (abstr. 9503, 9505). Oba badania były negatywne i podważają zastosowanie leków psychostymulujących w takim wskazaniu. Komentator podkreślił znaczenie działań edukacyjnych wobec chorych oraz metod nefarmakologicznych. Przykładem

wartościowych działań edukacyjnych jest upowszechnianie wiedzy wśród chorych i ich rodzin w zakresie postępowania podczas chemioterapii (wiedza przekazywana za pomocą poradników przygotowanych w sposób zrozumiały i kompleksowo ujmujących problemy chorych).

W podsumowaniu badania na temat stosowania wapnia i magnezu w prewencji neurotoksyczności chemioterapii przypomniawszy, że jest to kolejne doświadczenie wskazujące na brak skuteczności różnych metod farmakologicznego zapobiegania powikłaniom z zakresu układu nerwowego (poprzednio negatywne wyniki badań z zastosowaniem glutationu, glutaminy, witaminy E i acetylocysteiny). Prawdopodobnie bardziej wartościowe są inne rozwiązania (np. wykorzystanie strategii *stop and go* w stosowaniu chemioterapii) i identyfikacja czynników ryzyka (np. geny predyspozycji dla neurotoksyczności).

Nowotwory układu moczowego

Piotr Potemski

Wykładowca rozpoczął prezentację od omówienia badania dotyczącego leczenia chorych na nienasieniaki z niekorzystnym rokowaniem (przynajmniej jedna z wymienionych cech: pierwotna lokalizacja w śródpierściu, przerzuty odległe w narządach innych niż płuca, wysokie stężenie przynajmniej jednego markera, tzn. AFP > 10 000 ng/ml, β HCG > 50 000 j./l, LDH > 10 × górna granica normy laboratoryjnej) (abstr. 4500). Obecny standard leczenia obejmuje 4 cykle chemioterapii według schematu BEP, a przeżycia 5-letnie wynoszą około 50%. Wykładowca podkreślał także, że znanym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych jest dynamika obniżenia stężenia markerów. Konstrukcja zaprezentowanego badania opierała się na wczesniej odpowiedzi „markerowej” na leczenie (3. tydzień leczenia). Po pierwszym cyklu chemioterapii na podstawie wyników stężenia markerów chorych przydzielano do grupy o dobrej lub złej odpowiedzi „markerowej” (pierwsza grupa — kontynuacja chemioterapii, druga grupa — leczenie z losowym podziałem na 2 podgrupy, tzn. kwalifikowanie do innej lub dotychczasowej chemioterapii). Intensyfikacja leczenia w ramieniu badanym polegała na dołączeniu do schematu BEP paklitakselu i oksaliplatin z obowiązkowym zastosowaniem czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor* (2 cykle)], a następnie schematu z użyciem cisplatin, ifosfamidu i bleomycyny (2 cykle). Kontrowersje budzi dodanie do schematu oksaliplatin, którą po zastosowaniu u 10 chorych usunięto z badania ze względu na trudną do zaakceptowania toksyczność. Badanie okazało się pozytywne pod względem głównego celu, jakim było wykazanie korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Nie stwierdzono różnic w zakresie całkowitego przeżycia, a toksyczność była znamienne

wyższa w ramieniu z intensywniejszą chemioterapią. Dodatkową korzyścią było potwierdzenie wartości rokowniczej wczesniej odpowiedzi biochemicznej.

Kolejnym doniesieniem było badanie II fazy, w którym leczono 44 chorych z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka (chorzy na nasieniaki i nienasieniaki) (abstr. 4501). Głównym celem było wykazanie większego odsetka całkowitych regresji po chemioterapii z możliwym udziałem chirurgii, a oceniany był schemat TIP. Wady badania to niewielka liczebność próby i zróżnicowanie grupy chorych. Uzyskano zaskakującą obserwację, że częstość całkowitych odpowiedzi w grupie wysokiego ryzyka była większa niż w grupie pośredniego ryzyka. Badany schemat nie okazał się lepszy od wyników osiągniętych przy użyciu schematu BEP, a dodatkowo cechował się znamienne wyższą toksycznością.

Dwie następne prezentacje dotyczyły standardu postępowania po leczeniu operacyjnym we wczesnych nowotworach jądra. Przed zaprezentowaniem kolejnego badania Wykładowca przypomniawszy, że obecny standard postępowania u chorych na nasieniaki w I stopniu zaawansowania klinicznego uwzględnia kilka możliwości (obserwacja, radioterapia i chemioterapia z użyciem karboplatyny). Ryzyko nawrotu wynosi około 19%, a przeżycia 5-letnie dotyczą praktycznie 100% chorych, co uzasadnia poddawanie chorych jedynie obserwacji. W przedstawionym badaniu opisano grupę 1822 mężczyzn obserwowanych po orchidektomii w latach 1984–2007 w Danii (abstr. 4502). Uwagę zwracała mediana obserwacji, która wyniosła 15,5 roku. Informacje na temat nawrotów pokrywały się z danymi historycznymi (19,5% — ogółem, 72% — do 2 lat, 20% — między 2. i 5. rokiem obserwacji, mediana czasu do nawrotu — 13,7 mies., 99% — nawroty o korzystnym rokowaniu). Interesujące były dane dotyczące metod wykrywania nawrotów. Większość z nich wykryto przy użyciu badania KT. Czas przeżycia swoisty dla nowotworu jądra wynosił 99,5%. Autorzy podsumowali wyniki wnioskiem, że dzięki strategii obserwacji około 80% chorych unika niepotrzebnego leczenia, a rytm badań kontrolnych nie powinien zależeć od czynników ryzyka. Również u chorych leczonych z powodu nienasieniaków w I stopniu zaawansowania klinicznego standard postępowania po orchidektomii pozwala na zastosowanie 3 metod: obserwacji, zaotrzewnowej limfadenektomii lub 2 cykli chemioterapii według schematu BEP. Dane historyczne mówią o tym, że odsetek nawrotów sięga 30%, a przeżycia 5-letnie wynoszą 100%. Podczas konferencji ASCO została zaprezentowana retrospektywna analiza chorych poddanych obserwacji w 6 instytucjach (Kanada, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Dania, Szwecja) (abstr. 4503). Analizowano 1168 mężczyzn o medianie wieku 30 lat. Naciekanie naczyń zostało opisane u 21% z nich, a u 2% nie było danych na ten temat. Mediana czasu obserwacji wynosiła 63 miesiące. Stwierdzono

tylko 22% nawrotów, co budzi pewne wątpliwości w porównaniu z danymi historycznymi i może nasuwać podejrzenie niezamierzonej selekcji chorych. W grupie bez naciekania naczyń odsetek nawrotów wynosił 14%, a w grupie z naciekaniami naczyń stwierdzono ich aż 48%. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła 6 miesięcy, a u 90% chorych nawroty wiązały się z korzystnym rokowaniem (8% — pośrednie i 2% — niekorzystne). Czas przeżycia zależnego od nowotworu nie miał związku z obecnością naciekania naczyń. W badaniu potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo obserwacji, jednak częstość nawrotów była zaskakująco niska. Istotne znaczenie ma przestrzeganie harmonogramu badań kontrolnych, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 lat, a u chorych bez naciekania naczyń obserwacja jest preferowanym standardem.

W dalszej części prezentacji Wykładowca przedstawił badania dotyczące raka nerki. Pierwszym było badanie III fazy oceniające immunoterapię uzupełniającą girentuksymabem (abstr. 4507). Chorych kwalifikowano do badania, jeżeli występowało u nich wysokie ryzyko nawrotu choroby (guz T3-4N0M0 lub cecha N+M0, względnie T1b-2N0M0, ale $G \geq 3$). Girentuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw jednej z glikoprotein przezłonowych, która ulega nadekspresji w komórkach raka jasnokomórkowego nerki. Zastrzeżenia budzi fakt, że lek nie został przebadany w warunkach choroby uogólnionej oraz brak jakiegokolwiek selekcji molekularnej. Wyniki były negatywne.

Drugim omawianym doniesieniem była analiza pochodząca z prospektywnego badania III fazy, porównującego leczenie interferonem (IFN) z bewacyzumabem w stosunku do IFN w monoterapii u chorych na raka nerki [4]. Podobnie jak w poprzednim badaniu, wyniki były negatywne. Retrospektywna analiza biomarkerów analizowanych w osoczu pozwoliła na określenie modelu prognostycznego, który nie miał jednak znaczenia predykcyjnego (abstr. 4520). Wykładowca podsumował wyniki wnioskiem, że potencjał kilku leków nie jest wykorzystany z uwagi na przeświadczenie, że leczenie antyangiogenne nie wymaga molekularnych czynników predykcyjnych, a opóźnienie progresji jest wystarczającym argumentem za stosowaniem wymienionych leków.

W dalszej kolejności przedstawiono interesującą metaanalizę dotyczącą chemioterapii neoadiuwantowej i adiuwantowej u chorych na raka pęcherza moczowego (abstr. 4544). Wyniki w zasadzie potwierdzają dotychczasową wiedzę. Chemioterapia neoadiuwantowa i adiuwantowa przynoszą istotne korzyści w odniesieniu do wskaźników przeżycia. W opinii Wykładowcy jednak tylko udział jednego badania w leczeniu adiuwantowym stanowi o statystycznej istotności wyniku. Co więcej, badanie budzi kontrowersje i nie zostało do tej pory opublikowane w całości (chorzy otrzymywali chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny, gemcytabiny i paklitakselu,

którego udział budzi kontrowersje). Metaanaliza nie wpływa na obecną praktykę kliniczną, a na interpretację ma wpływ liczebność ocenianych chorych i wiarygodność poszczególnych badań w analizie.

W Wielkiej Brytanii zaprojektowano i przeprowadzono badanie w celu oceny wpływu strontu promieniotwórczego lub zoledronianu na zwiększenie skuteczności docetakselu u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (abstr. 5000). Do badania włączono 757 chorych, a głównym celem było wykazanie wpływu na czas wolny od progresji klinicznej zmian kostnych. Chorych przydzielano losowo do jednego z 4 ramion (docetaksel w monoterapii, docetaksel z kwasem zoledronowym, docetaksel ze strontem, docetaksel z kwasem zoledronowym i strontem). Okazało się, że stront (nie zoledronian) wydłużył nieznacznie i tylko w analizie uwzględniającej stratyfikację (stan sprawności, ośrodek) czas wolny od progresji klinicznej w kościach. Wniosek Wykładowcy był taki, że stosowanie zoledronianu u chorych skutecznie leczonych docetakselem nie jest postępowaniem o udowodnionej efektywności.

Kolejnym przedstawionym badaniem było porównanie zastosowania afliberceptu z docetakselem i docetakselu w monoterapii u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (abstr. 5002). Do badania III fazy włączono 1224 chorych, a głównym celem było wykazanie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia. Niestety, wnioski końcowe pokrywają się z wcześniejszymi 7 badaniami dotyczącymi dodania substancji czynnej do docetakselu w tej grupie chorych i po raz kolejny okazują się całkowicie negatywne. Dołączenie afliberceptu do docetakselu nie miało wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby, a istotnie zwiększało toksyczność leczenia.

Następne badanie dotyczyło chorych na cukrzycę i raka gruczołu krokowego (abstr. 5007). Analizowano w nim korzyść chorych przyjmujących metforminę z powodu cukrzycy w stosunku do leczonych z powodu cukrzycy za pomocą innych leków. Badanie obejmowało 3837 chorych, a oceniono w nim ekspozycję na metforminę, czas do zgonu z powodu raka oraz z jakiegokolwiek przyczyny. Stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę i raka gruczołu krokowego miało związek z obniżeniem umieralności z powodu raka i ogólnej. Metformina może zostać uznana za podstawowy lek u chorych na cukrzycę ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego, o ile nie ma przeciwwskazań. W badaniu nie uwzględniono jednak istotnych danych, takich jak wskaźnik masy ciała, kontrola cukrzycy, choroby współistniejące oraz stopień zaawansowania raka gruczołu krokowego.

Ostatnie 2 przedstawione badania dotyczyły octanu abirateronu. W pierwszym przedstawiono model prognostyczny u chorych na raka gruczołu krokowego leczonych abirateronem w badaniu COU-AA-301 (abstr. 5013). Spośród 19 analizowanych czynników 15 miało

wartość prognostyczną. W końcowym modelu analizy wieloczynnikowej uwzględniono 6 parametrów: stężenie LDH, stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), obecność przerzutów do wątroby, stężenie albumin, fosfatazy alkalicznej i czas od rozpoczęcia hormonoterapii do rozpoczęcia stosowania abirateronu. Na podstawie wymienionych czynników autorzy zaproponowali 3 grupy rokownicze (dobre, pośrednie i złe rokowanie), a we wnioskach podali, że udało się stworzyć prosty model prognostyczny, który dotyczy chorych otrzymujących abirateron i placebo. Wykładowca stwierdził jednak, że na podstawie wyników badania można spekulować, że abirateron jest skuteczny przede wszystkim u chorych o pośrednim rokowaniu (obecność 2–3 czynników). Ostatnie badanie dotyczyło wpływu glikokortykosteroidów stosowanych przed rozpoczęciem leczenia abirateronem na czas przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego w badaniu COU-AA-301 (abstr. 5014). Stosowanie glikokortykosteroidów przed włączeniem do badania było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w analizie jednoczynnikowej, ale nie wieloczynnikowej. Glikokortykosteroidy zapewne nie pogarszają rokowania, ale są stosowane u chorych z gorszym rokowaniem w postępowaniu objawowym.

Komentarz

Jacek Jassem

Komentator wybrał 2 prace dotyczące postępowania po orchidektomii w przypadku wczesnych nowotworów jąder. Na wstępie przypomniał pewne fakty dotyczące raka jądra. Po pierwsze, w 60–80% jest rozpoznawany w I stopniu zaawansowania klinicznego u względnie młodych chorych. Po drugie, u większości chorych w I stopniu zaawansowania nie dochodzi do nawrotu po orchidektomii (w I stopniu blisko 100% wyleczeń). Po trzecie, ze względu na perspektywę przeżycia kolejnych 30–40 lat należy dążyć do uniknięcia długotrwałych działań niepożądanych i zachowania dobrej jakości życia. Istnieją argumenty przemawiające za aktywną obserwacją: uniknięcie działań niepożądanych leczenia, mniejsze obciążenie społeczne i finansowe, brak poprawy przeżycia w następstwie uzupełniającego leczenia i skuteczność (niemal 100-procentowa) w leczeniu chorych z nawrotami. Istnieją też argumenty przeciwko obserwacji: konieczność ścisłej obserwacji, większy niepokój chorego, nieprzestrzeganie zaleceń lub ograniczone możliwości diagnostyczne w Polsce. Z przedstawionych badań wynika, że aktywna obserwacja wydaje się bezpiecznym postępowaniem u większości chorych na nowotwory jądra w I stopniu zaawansowania. Decyzję o zaniechaniu uzupełniającego leczenia należy jednak podjąć wspólnie z chorym, po przedstawieniu mu wszystkich argumentów i uwzględnieniu indywidualnych uwarunkowań.

Rak piersi

Aleksandra Łacko

Spośród zaprezentowanych podczas konferencji ASCO 320 prac dotyczących leczenia raka piersi przedstawiono 17 doniesień, które zostały pogrupowane w rozdziały. Pierwszy z nich dotyczył leczenia miejscowego i nosił tytuł: „Im mniej, tym lepiej. Gdzie leży granica?”. Warto było w tym miejscu przypomnieć rys historyczny leczenia operacyjnego raka piersi. W zasadzie do lat 30. ubiegłego wieku hołdowano zasadzie, że szansa wyleczenia jest większa po zastosowaniu bardziej radykalnego postępowania. Dopiero w latach 40. i 50. przedstawiono prace, w których wykazywano, że bardziej ograniczone zabiegi chirurgiczne mają porównywalną skuteczność. Rewolucyjną okazała się teoria Fishera, że rak piersi jest chorobą systemową od samego początku (koncepcja była również podstawą leczenia uzupełniającego). Kolejnym milowym krokiem ograniczającym rozległość zabiegu okazało się badanie z 2010 roku, w którym porównywano biopsję węzła wartowniczego z limfadenektomią u chorych z klinicznie negatywnymi węzłami chłonnymi [5]. Badania NSABP B-32 prowadzono jednak przed erą leczenia anty-HER2. Po 8-letniej obserwacji częstość nawrotów miejscowych oraz czas przeżycia wolnego od progresji i całkowitego były porównywalne. W tym roku podczas konferencji ASCO przedstawiono 10-letnią obserwację w tej grupie chorych (abstr. 1000). W 2010 roku niepokój budziło znaczenie mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych w węzłach chłonnych. Obecnie autorzy podjęli się analizy dotyczącej ich znaczenia prognostycznego. W 2010 roku u chorych z przerzutami w wartowniczych węzłach chłonnych stwierdzono niewielką, ale statystycznie istotną różnicę w przeżyciu ogólnym. W obecnej obserwacji te niewielkie różnice nadal się utrzymywały, ale straciły znamienność statystyczną. Wszystkie wymienione spostrzeżenia zostały podsumowane wnioskiem, że dokładniejsze badanie umożliwiłoby znalezienie większej liczby zmian. Wykazanie obecności mikroprzerzutów węzłowych nie przekłada się jednak na poprawę kontroli miejscowej, a różnice w zakresie przeżycia wolnego od choroby są minimalne u chorych leczonych systemowo według obecnych standardów.

Kolejnym omawianym doniesieniem było badanie AMAROS, w którym porównywano limfadenektomię z radioterapią obszaru pachy u chorych z przynajmniej jednym zajęтым węzłem chłonnym wartowniczym (abstr. 1001). Było to badanie typu *non-inferiority*, które obejmowało 1425 chorych na wczesnego raka piersi (cT1b-2, N0, co najmniej 1 SN(+), BCT lub mastektomia). U 32,8% chorych poddanych limfadenektomii stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych. Głównym celem było wykazanie różnic w zakresie częstości nawrotów w dole pachowym (dodatkowe cele: czas przeżycia

ogółem i wolnego od choroby oraz częstość powikłań). Częstość nawrotów pachowych była nadspodziewanie niska (0,43% i 1,19%, odpowiednio u chorych poddanych limfadenektomii i radioterapii). Wszystkie różnice nie były istotne statystycznie, ale mniej wczesnych i późnych powikłań stwierdzano po radioterapii.

W dalszej kolejności podjęto temat agresywności leczenia chirurgicznego u młodych kobiet (< 35. rż.) w analizie retrospektywnej obejmującej 1318 chorych [793 chore były poddane leczeniu oszczędzającemu sutek (BCT, *breast conserving therapy*), a 588 mastektomii] (abstr. 1002). Występujące w tej grupie chorych guzy pierwotne charakteryzują się często niekorzystnymi cechami rokowniczymi (niższe zróżnicowanie, większe guzy, obecność naciekania naczyń, profile genowe — częściej kategoria wysokiego ryzyka). Czynniki predykcyjnymi dla nawrotu okazały się cecha T i N oraz naciekanie naczyń, a dla rozsiewu — cecha G i N oraz naciekanie naczyń. Wnioskiem końcowym z tej analizy były jednak porównywalne rezultaty w obu grupach (agresywniejsze leczenie chirurgiczne nie przynosiło korzyści w ocenianej populacji chorych).

W ostatniej pracy dotyczącej leczenia miejscowego oceniono możliwość leczenia oszczędzającego (BCT) u chorych na pierwotnie operacyjnego HER2-dodatniego raka piersi leczonych w ramach badania CALGB 40601 (abstr. 501). Po chemioterapii indukcyjnej w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 u 80% chorych było możliwe wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś, w tym u 43% chorych niekwalifikujących się pierwotnie do tego zabiegu.

Wyniki badania ATTOM zapewne wpłyną na codzienną praktykę kliniczną. Było to kolejne badanie, w którym przedstawiono wpływ wydłużonej hormonoterapii uzupełniającej na przeżycia chorych na raka piersi (abstr. 5). Grupę 6846 chorych przydzielono losowo do 2 ramion (tamoksyfen — 10 lub 5 lat). Analizę przeprowadzono po 15 latach i stwierdzono obniżenie ryzyka nawrotu choroby o 3,7% oraz spadek umieralności z powodu raka piersi o 2,8%. Ciekawym spostrzeżeniem było to, że zysk z wydłużonego leczenia tamoksyfenem zaczyna się pojawiać dopiero po 10 latach obserwacji, co tłumaczy, dlaczego to samo badanie zostało poprzednio (2008 r.) przedstawione na konferencji ASCO jako negatywne. Ostatecznie przedłużone leczenie tamoksyfenem zmniejszyło umieralność na raka piersi w pierwszym 10-leciu o 1/3, a w następnym aż o połowę. Należy jednak przypomnieć, że rekrutacja do badania była prowadzona w czasach, w których nie u wszystkich chorych określano stan receptorów estrogenowych (do 2001 r. większość włączanych chorych miała nieoznaczony stan receptorów). Omawiając także zysk z wydłużonego leczenia tamoksyfenem, nie sposób nie wspomnieć o działaniach niepożądanych. Leczenie przez 10 lat było związane z 2-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania na raka

trzonu macicy i zwiększało ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, ale zmniejszało ryzyko niedokrwiennej choroby serca. Jednak szacowany bezwzględny zysk w zmniejszeniu 15-letniej umieralności wynikający z przedłużonego leczenia tamoksyfenem wielokrotnie przewyższa ryzyko umieralności z powodu jego powikłań. Rozważając wydłużone leczenie tamoksyfenem, należy brać pod uwagę ryzyko późnego nawrotu, oczekiwana długość życia chorej i ryzyko powikłań.

Następne 3 prezentacje dotyczyły leczenia raka HER2-dodatniego. Pierwsza z nich dotyczyła leczenia neoadiuwantowego (abstr. 500). W ramieniu kontrolnym chore otrzymywały leczenie z zastosowaniem paklitakselu i trastuzumabu, w ramieniu badanym stosowano dodatkowo lapatynib. Głównym celem oceny była częstość patologicznych całkowitych regresji (pCR). Autorzy zakładali zysk z podwójnej blokady pod postacią 20-procentowej różnicy pod względem tak zwanych patologicznych odpowiedzi całkowitych. Nie udało się tego założenia osiągnąć, aczkolwiek różnica była znamienna statystycznie. W kolejnym badaniu dotyczącym leczenia neoadiuwantowego analizowano wpływ sekwencji leczenia kojarzenia chemioterapii z antracyklinami z trastuzumabem lub wyłącznie z paklitakselem (abstr. 502). W pierwszym ramieniu podawano 4 cykle FEC i następnie paklitaksel z trastuzumabem, a w drugim paklitaksel z trastuzumabem i następnie FEC skojarzony z trastuzumabem. Częstość „patologicznych” odpowiedzi całkowitych była podobna i zależała od hormonozależności guza. Co zaskakujące, częstość powikłań kardiologicznych także nie różniła się między grupami.

Przesłanką teoretyczną do przeprowadzenia badania BOLERO3 była wiedza, że jednym z mechanizmów oporności na trastuzumab jest wzmoczona aktywność szlaku m-TOR. Zahamowanie tego szlaku przez dodanie do leczenia ewerolimusu powinno odwracać nabytą oporność na trastuzumab. Do badania włączono 572 chore, które losowo przydzielano do ramienia z trastuzumabem i winorelbina lub do ramienia wzbogaconego o ewerolimus (abstr. 505). Głównym celem było wykazanie możliwości wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (dodatkowe cele: wpływ na całkowite przeżycia i odsetki odpowiedzi, ocena czasu do obniżenia sprawności, bezpieczeństwa i jakości życia). Oporność na trastuzumab definiowano jako progresję w ciągu 12 miesięcy od zastosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym lub jako progresję w ciągu 4 tygodni od włączenia trastuzumabu w leczeniu rozsianego raka piersi. W odróżnieniu jednak od badań BOLERO1 i BOLERO2 (10 mg) zastosowano dawkę 5 mg ewerolimusu. Okazało się, że dawka 5 mg była podobnie tolerowana jak 10 mg, a dodanie ewerolimusu nie wpłynęło na medianę względnej intensywności dawki winorelbiny i trastuzumabu. Przeżycie wolne od

progresji różniło się znamienne na korzyść ramienia z ewerolimusem (7 wobec 5,78 mies.), ale częstość odpowiedzi i inne badane parametry nie różniły się. Badanie budzi jednak wiele wątpliwości. Po pierwsze, wydaje się, że winorelbina nie jest optymalnym komparatorem dla trastuzumabu, po drugie, w badaniu nie stosowano hormonoterapii u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych, po trzecie — w każdym z badań autorzy stosują inną definicję oporności na trastuzumab.

Kolejne 3 zaprezentowane badania zostały zatytułowane: „Czy chemioterapia w leczeniu nowotworów potrójnie ujemnych piersi (TNBC) jest bardziej skuteczna, jeśli oparta jest na określonych lekach?” (abstr. 1003, 1004, 1005). Raki TNBC (*triple negative breast cancer*) są nowotworami BRCA-podobnymi, ale nie takimi samymi. Jeżeli weźmie się pod uwagę, że tego rodzaju rak piersi to nie jedna choroba i charakteryzuje się znaczną heterogennością w obrębie podtypu, to okaże się, że wnioski z przedstawionych badań cały czas przypominają błędzenie (zwłaszcza w aspekcie wskaźników predykcyjnych i podtypów molekularnych TNBC).

Omówiono wyniki badań nad stosowaniem leków cytotoksycznych w postępowaniu uzupełniającym. U chorych na wczesnego raka piersi (90% chorych — cecha N0, 68% chorych — ekspresja receptorów hormonalnych) porównywano chemioterapię według schematu AC z monoterapią paklitakselem (abstr. 1007). Jak się można było spodziewać, monoterapia dawała gorsze rezultaty w zakresie obu wskaźników przeżycia, chociaż była niewątpliwie lepiej tolerowana. W kolejnej prezentacji próbowano ustalić optymalny schemat podawania paklitakselu po uprzednim zastosowaniu schematu AC (dawkowanie co 3 tygodnie w stosunku do cotygodniowego) (abstr. 1008). Oba schematy paklitakselu miały porównywalną skuteczność, ale ogólnie lepsza tolerancja dotyczyła stosowania leku w rytmie tygodniowym (choć występowało większe ryzyko powikłań hematologicznych).

Dwa ostatnie doniesienia dotyczyły zastosowania kwasu zoledronowego. W pierwszym badaniu zoledronian dodawano do chemioterapii według schematu TAC podczas leczenia neoadiuwantowego w grupie 220 chorych (abstr. 1028). Nie uzyskano znamienych różnic w zakresie „patologicznych” odpowiedzi całkowitych, ale u chorych po menopauzie dodanie zoledronianu znamienne poprawiało wspomniany wskaźnik. Dodatkową korzyścią było wykazanie, że chore ze znacznym niedoborem witaminy D (< 25 nmol/l) gorzej odpowiadały na leczenie. W drugim badaniu, zaplanowanym i przeprowadzonym w Japonii, zoledronian dodawano do chemioterapii sekwencyjnej FEC z następowym paklitakselem (abstr. 1029). Badanie wykazało korzyść z dodania kwasu zoledronowego bez względu na stan menopauzalny.

Komentarz

Jacek Jassem

Komentator za najważniejsze uznał badanie AT-TOM, w którym porównywano stosowanie tamoksyfenu przez 5 lub 10 lat w ramach leczenia uzupełniającego. Stosowanie tamoksyfenu przez 10 lat zmniejszało średnie ryzyko nawrotu (głównie po 7 latach) oraz zmniejszało średnie względne ryzyko zgonu z powodu raka o 1/3 w pierwszej dekadzie i o połowę w drugiej dekadzie. Redukcja ryzyka jest bardzo ważna, ale podczas interpretacji wyników i praktyki równie ważne są: niepewny wpływ na całkowite przeżycie oraz zwiększenie częstości powikłań zatorowo-zakrzepowych, pogorszenie jakości życia, zwiększenie ryzyka występowania indukowanego raka trzonu macicy, a także pogarszające się przestrzeganie zaleceń z upływem czasu. Należy pamiętać, że badanie dotyczyło głównie kobiet po menopauzie (ok. 90% chorych) i trudno wypowiadać się na temat możliwości przeniesienia wyników na grupę kobiet przed menopauzą. Według zaleceń konferencji w St. Gallen z 2013 roku wydłużone leczenie hormonalne jest zalecane przed menopauzą tylko u niektórych chorych z dużym ryzykiem nawrotu, a po menopauzie jest celowe (tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) u chorych z cechą N(+), które otrzymywały hormonoterapię przez 5 lat. Nie ma dowodów na wartość stosowania przedłużonego leczenia u chorych, które otrzymywały inhibitor aromatazy przez 5 lat.

Kolejnym bardzo ważnym zagadnieniem według Komentatora było postępowanie w obrębie dołu pachowego. Wyniki wieloletniej obserwacji u chorych bez przerzutów w wartowniczym węzle chłonny potwierdziły brak konieczności limfadenektomii pachowej. Badanie porównujące skuteczność radioterapii i limfadenektomii u chorych z zajęтым węzłem wartowniczym nie jest rozstrzygające, ponieważ nie stwierdzono różnic pod względem częstości nawrotów w okolicy pachowej. Komentator mocno podkreślił jednak zwiększone ryzyko obrzęku kończyny górnej w przypadku stosowania radioterapii. Przedstawione wyniki badań potwierdzają zalecenia z St. Gallen o możliwości rezygnowania z limfadenektomii w przypadkach: wolnego lub zawierającego jedynie izolowane komórki nowotworowe, względnie mikroprzerzuty, węzła wartowniczego niezależnie od typu operacji oraz obecności makroprzerzutów w 1–2 węzłach wartowniczych u chorych poddawanych uzupełniającej radioterapii.

Miscellanea

Barbara Radecka

Po raz pierwszy w historii konferencji „Spotkanie Po ASCO” przedstawiono doniesienie dotyczące leczenia

raka tarczycy, które było prezentowane w czasie sesji plenarnej kongresu ASCO. W badaniu oceniano wartość sorafenibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i uogólnionego zróżnicowanego raka tarczycy u chorych z opornością na leczenie jodem radioaktywnym (abstr. 4). Rak tarczycy jest nowotworem względnie rzadkim, dotyczy częściej kobiet, a w Polsce odnotowuje się rocznie około 1500 nowych zachorowań. W przypadku uogólnienia oporność na leczenie jodem promieniotwórczym stwierdza się u 5–15% chorych. Do tej pory nie opracowano standardu leczenia systemowego w tej grupie chorych. Zaprezentowane doniesienie jest badaniem III fazy kontrolowanym placebo obejmującym 417 chorych. Głównym celem było wykazanie znamienego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby, co się powiodło (niemal 2-krotna różnica — 5,8 wobec 10,8 mies.). U żadnego chorego nie uzyskano całkowitej regresji nowotworu. Chorzy, którzy otrzymywali placebo, mogli po stwierdzonej progresji otrzymać sorafenib, co zmniejsza wiarygodność oceny przeżycia ogółem. Tolerancja leczenia była umiarkowanie dobra. Autorzy podkreślili jednak, że nadal nieznanym jest moment włączenia leczenia u tych chorych, którzy przez długi okres pozostają bezobjawowi.

Pozostałe przedstawione doniesienia dotyczyły racjonalizacji wydatków w onkologii. Pierwsze z nich dotyczyło obserwacji chorych bezobjawowych po leczeniu wczesnego raka piersi (abstr. 6628). Założeniami teoretycznymi do tego badania były hipotezy o nadużywaniu badań obrazowych w okresie obserwacji po leczeniu, brak korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia i jakości życia oraz zalecenia ASCO, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) — brak rekomendacji dla szerokiej diagnostyki chorych bezobjawowych. Podstawą badań kontrolnych powinno być badanie podmiotowe i przedmiotowe, a z badań obrazowych jedynie mammografia. Autorzy poddali analizie retrospektywnej dane z rejestru nowotworów złośliwych z Ontario w Kanadzie, aby ocenić, jak wygląda praktyka lekarska w tym zakresie. Analizie zostały poddane wszystkie chore na wczesnego raka piersi po radykalnym leczeniu operacyjnym (ok. 17 000 kobiet leczonych w latach 2007–2009), a badanie obrazowe wykonane w 2 pierwszych latach po leczeniu podzielono na: podstawowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej) oraz zaawansowane (KT, scyntygrafia kości). Okazało się, że w miarę upływu czasu od leczenia liczba badań była stała. Prawie 60% kobiet miało wykonywane jedno podstawowe badanie w ciągu pierwszego roku po leczeniu, a 30% miało w tym czasie badanie wysoko kosztowe. W analizie wieloczynnikowej liczba wykonanych badań wiązała się z przebyta chemioterapią, stopniem zaawansowania choroby oraz liczbą schorzeń dodatkowych. Autorzy podsumowali, że nadużywanie badań obrazowych zwiększa ryzyko

powikłań, niepotrzebnych interwencji oraz powoduje wzrost kosztów. Podobne badanie zostało przedstawione u chorych na NDRP (abstr. 6505). Rekomendacje NCCN, oparte głównie na opinii ekspertów, zalecają badanie podmiotowe i przedmiotowe co 6–12 miesięcy, zaniechanie palenia tytoniu oraz wykonywanie badania KT co 12 miesięcy. Dane pochodziły z rejestru nowotworów złośliwych w Stanach Zjednoczonych dotyczącego chorych z rozpoznaniem ustalonym w latach 2002–2007. Autorzy badania stworzyli 3 okresy obserwacyjne, a obserwacja rozpoczynała się od 6. miesiąca po leczeniu operacyjnym. Okazało się, że w miarę upływu lat liczba wykonywanych badań KT systematycznie rośnie (zwłaszcza w pierwszym okresie obserwacji, co dotyczy regularnie ponad 50% chorych), obniża się liczba wykonywanych badań RTG klatki piersiowej, natomiast lawinowo wzrasta liczba wykonywanych badań PET. Dodatkowo okazało się, że badania są częściej wykonywane w populacji chorych młodszych i o wyższym statusie ekonomicznym. Kolejne przedstawione doniesienie dotyczyło monitorowania funkcji kardiologicznych u chorych leczonych trastuzumabem (abstr. 6630). Autorzy badania przeanalizowali opiekę kardiologiczną nad chorymi powyżej 65. roku życia. W grupie 1221 kobiet u ponad 22% stwierdzono brak wyjściowej oceny funkcji mięśnia sercowego, a u 59,5% brak monitorowania leczenia w badaniu ECHO.

Obecnie uważa się, że badania kliniczne III fazy z losowym doбором chorych są „złotym standardem” w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa nowych metod leczenia. Dobór chorych do badań obejmuje jednak ściśle określone kryteria w celu zachowania jednorodności grupy badanej oraz zmniejszenia wpływu zmienności osobniczej na wyniki badania. Wydaje się, że w codziennej praktyce leczenie stosuje się w szerszej grupie chorych, niekoniecznie spełniających wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia przewidziane przez protokół badania klinicznego. W przedstawionej pracy porównano częstość otrzymywania leczenia poza zakresem badań klinicznych i wyniki u chorych, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do doświadczeń (abstr. 6502). Wybrano grupę chorych na raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania klinicznego ze wskazaniami do leczenia uzupełniającego. Chorych podzielono na spełniających kryteria włączenia do badania klinicznego i pozostałych (kryteria niespełnione). Okazało się, że znaczny odsetek (37%) chorych leczonych uzupełniająco z powodu raka jelita grubego nie spełniałby kryteriów włączenia do badania klinicznego. Byli to najczęściej chorzy starsi, mniej sprawni, często leczeni monoterapią. Wyniki leczenia w tej grupie chorych były gorsze niż uzyskane w badaniach klinicznych, jednak wyraźnie lepsze niż w grupie chorych niepoddawanych leczeniu uzupełniającemu.

Ostatnie z prezentowanych podczas „Spotkania Po ASCO” badań dotyczyło wyboru metody leczenia

operacyjnego (leczenie oszczędzające lub amputacja) u chorych na wczesnego raka piersi (abstr. 6507). W grupie 277 młodych chorych (mediana wieku 37 lat) oceniono czynniki wpływające na podjętą decyzję. U 60% chorych przeprowadzono amputację piersi we wczesnym stadium nowotworu, a tylko 14% z nich było nosicielkami mutacji w genach *BRCA*. Okazuje się, że lekarz podejmował decyzję samodzielnie tylko w 9% przypadków, w pozostałych decyzję podejmowała chora samodzielnie (46%) lub wspólnie z lekarzem (45%). W analizie wieloczynnikowej wpływ na decyzję chorych miały: mutacja w genach *BRCA*, dodatni stan HER2, zajęcie węzłów chłonnych pachy oraz wysoki poziom lęku. Autorzy postawili wniosek, że znaczny odsetek (62%) młodych chorych spełniających kryteria leczenia oszczędzającego wybiera amputację, a chore z wyższym ryzykiem rozsiewu wybierają amputację pomimo braku dowodów na korzyść w zakresie przeżycia.

Komentarz

Jacek Jassem

Komentator wybrał do omówienia doniesienia dotyczące obserwacji po leczeniu u chorych na raka piersi i raka płuca. W obu tych badaniach okazało się, że wykonuje się za dużo kosztocłonnych badań z częstością związaną ze stopniem zaawansowania wyjściowego choroby. Celem badań kontrolnych jest wczesne wykrycie miejscowego nawrotu i drugiego nowotworu oraz monitorowanie i leczenie działań niepożądanych po wcześniejszym leczeniu lub związanych z leczeniem uzupełniającym. Natomiast nie jest celem wczesne wykrycie bezobjawowych przerzutów.

Podsumowanie

Omówienie wszystkich zagadnień przekraczamy ramy sprawozdania ze spotkania, dlatego zachęcamy wszystkich do zapoznania się z wersją wykładów zaprezentowaną na stronie www.poasco.pl. Ze względu na napięty program konferencji i ograniczenia czasowe zabrakło miejsca na dyskusję. Jednak wykładowcy zobowiązali się odpowiedzieć na każde merytoryczne pytanie wysłane na adres e-mail: ptportal@gmail.com.

Kolejne spotkanie odbędzie się w dniach 27–28 czerwca 2014 roku. W imieniu Organizatorów już dzisiaj zapraszamy do Gdańska po kolejny „zastrzyk wiedzy”!

Piśmiennictwo

1. Polacy na ASCO 2013. Opracowania doniesień z kongresu ASCO 2013, których pierwszymi autorami są Polacy. Nowotwory Journal of Oncology. Wydanie Specjalne 2013.
2. Tammemagi M., Katki H., Hocking W. i wsp. Selection criteria for lung-cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 2013; 3: 728–736.
3. Chinot O.L., de La Motte Rouge T., Moore N. i wsp. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv. Ther.* 2011; 28: 334–340. doi: 10.1007/s12325-011-0007-3.
4. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2137.
5. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. i wsp. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 927–933.