

„Spotkanie po ASCO 2010”, 2–3 lipca 2010 r., Gdańsk

“Meeting after ASCO 2010”, 2–3 July 2010, Gdańsk

Wprowadzenie

Tegoroczne Spotkanie odbyło się w dniach 2–3 lipca w nowej siedzibie — pięknie położonej nad brzegiem Motławy, nieopodal urokliwej Gdańskiej Starówki — Polskiej Filharmonii Bałtyckiej. Od lat „Spotkanie po ASCO” ze względu zarówno na wagę prezentowanych doniesień, jak i autorytet Wykładowców cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem. Tak jak w ubiegłych latach Organizatorzy — Zespół Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i zaproszeni Wykładowcy spełnili oczekiwania uczestników, których liczba z roku na rok rośnie. Od 2 lat lipcowy termin Spotkania gwarantuje prawdziwie letnią pogodę i sprzyja połączeniu edukacji z odrobiną wakacyjnego odpoczynku. Równoległe atrakcje Trójmiasta, w tym *Open'er Festiwal*, czy też pokusa „kibicowania” podczas półfinałów Mistrzostw Świata w Piłce Nożnej nie wpłynęły na frekwencję.

Tegoroczny kongres *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) odbył się po raz kolejny w Chicago i wzięło w nim udział około 33 000 uczestników. Zaprezentowano 4041 prac, w tym 212 referatów, 2202 plakaty i 1715 doniesień jedynie w formie abstraktów. Wśród doniesień przedstawionych przez Polaków znalazło się 18 prac, w tym dwie ustne prezentacje (prof. Jacek Jassem i prof. Rafał Suwiński). Kolejnych dwoje Polaków (dr Iwona Ługowska z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie i dr Amelia Szymanowska z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) otrzymało prestiżowy grant ASCO — *International Development and Education Award* (IDEA). W imieniu wszystkich dotychczasowych uczestników programu IDEA pragnę zachęcić kolegów z Polski do podejmowania podobnych wyzwań przy okazji kolejnych kongresów ASCO. Nie będzie to już jednak grant IDEA, ponieważ tuż po „Spotkaniu po ASCO” dotarła do nas wiadomość, że Polska znalazła się w 2010 roku w grupie najbardziej rozwiniętych krajów świata, które nie kwalifikują się do tego programu. Pozostają jednak liczne inne możliwości — w odniesieniu do ASCO są to m.in. *Merits Award* i *Young Investigator Award*.

Podczas otwarcia obrad minutą ciszy uczciliśmy pamięć wieloletniego Wykładowcy konferencji, Prof. Włodzimierza Ruki, który po wielu miesiącach zmagania się z nieuleczalną chorobą odszedł na zawsze w marcu tego roku.

Podobnie jak w ubiegłym roku, wirtualna wersja „Spotkania po ASCO” jest dostępna w całości na stronie www.poasco.pl.

Raki regionu głowy i szyi (Monika Rucińska)

Ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R, *insulin-like growth factor receptor 1*) dotyczy wielu nabłonkowych nowotworów złośliwych, w tym również raków głowy i szyi. Oba receptory odgrywają kluczową rolę w procesach różnicowania, wzrostu i śmierci komórki. Istnieją przesłanki, że korzyści z leczenia można uzyskać poprzez zablokowanie zarówno EGFR, jak i IGF-1R. W jednym z najważniejszych badań dotyczących nowotworów głowy i szyi — EXTREME — uzyskano wydłużenie mediany czasu przeżycia o niemal 3 miesiące pod wpływem dodania do chemioterapii monoklonalnego przeciwciała anty-EGFR — cetuksymabu [1]. W innym badaniu cetuksymab dodany do radykalnej radioterapii spowodował wydłużenie mediany przeżycia o blisko 10 miesięcy [2]. Podczas tegorocznego kongresu ASCO przedstawiono kolejne dwa badania II fazy, w których uzyskano wyższy odsetek regresji i zachowania narządu przy podobnej tolerancji leczenia u chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię opartą na taksoidach, a następnie chemioradioterapię w połączeniu z cetuksymabem (abst. 5513 i 5515). Poprawę kontroli miejscowej uzyskano również w wyniku skojarzenia chemioradioterapii z innym lekiem blokującym receptor EGFR i HER2 — lapatynibem (abst. 5505). W 6-miesięcznej obserwacji od zakończenia leczenia w ramieniu badanym, w którym utrzymano lapatynib w leczeniu podtrzymującym, odsetek całkowitych regresji wyniósł 53% w porównaniu z 36% w grupie kontrolnej, a leczenie było dobrze tolerowane. Przedstawiono także kilka interesujących doniesień dotyczących nowych terapii celowanych u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych cisplatyny. W prospektywnym badaniu III fazy ZALUTE (abst. LBA5506) porównano w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 anty-EGFR — zalutumumab z objawowym

leczeniem, w którym dopuszczono stosowanie metotreksatu. W grupie otrzymującej zalutumumab uzyskano wydłużenie czasu do kolejnej progresji choroby (PFS, *progression free survival*) z 8,4 do 9,9 tygodnia (HR = 0,62; 95% CI 0,47–0,83; p = 0,001), jednak bez wpływu na całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*). W innym badaniu obejmującym taką samą grupę chorych porównano skuteczność cetuksymabu ze skutecznością nieodwracalnego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów EGFR i HER2 — BIBW2992 (abst. 5501). Leczenie BIBW2992, przy dobrej tolerancji, pozwoliło osiągnąć wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz tendencję w zakresie wydłużenia PFS (16 vs. 10 tygodni). Z kolei zastosowanie monoklonalnego przeciwciała IgG2, anty IGF-1R — figitumumabu — w niewyselekcjonowanej grupie chorych z nawrotem po standardowym leczeniu nie przyniosło oczekiwanych korzyści (abst. 5500).

Równoczesna chemioradioterapia jest zalecaną metodą oszczędzającego leczenia chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowanego raka krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Kolejna analiza okresowa badania GORTEC obejmująca 10-letnią obserwację potwierdziła utrzymującą się korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie zarówno czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*), jak i OS (abst. 5516). Jednocześnie dołączenie taksoidów do schematów indukcyjnej chemioterapii zawierającej cisplatinę pozwala uzyskać wyższy odsetek miejscowych odpowiedzi oraz poprawę wskaźników przeżycia, a u chorych na raka krtani i gardła dolnego — również wydłużenie czasu do laryngektomii (tj. przeżycia z zachowanym narządem) [3]. Kolejna analiza badania TAX324 potwierdziła wcześniejsze wyniki, zwłaszcza w podgrupie chorych w wieku powyżej 55 lat i z lokalizacją raka w ustnej części gardła (abst. 5512). W tym kontekście istotnym zagadnieniem pozostaje rola jednego z głównych czynników etiologicznych raka ustnej części gardła, a mianowicie zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) — HPV+. Charakterystyka kliniczna chorych zakażonych wirusem HPV jest nieco odmienna niż pozostałych chorych w tej grupie. Są to osoby młodsze, o wyższym poziomie wykształcenia, swobodniejsze w sferze zachowań seksualnych, których stan ogólny jest lepszy, spożywające mniej alkoholu i mniej narażone na dym tytoniowy. Wcześniejsza analiza badań RTOG 0129 i TROG 02.02 wykazała, że rak gardła rozwijający się na podłożu zakażenia wirusem HPV cechuje się także lepszym rokowaniem [4]. Podobne obserwacje wynikają z analizy podgrup w ramach badania TAX324 (abst. 5525). Prawdopodobnie wiąże się to z inną biologią nowotworu i być może większą wrażliwością na radio- i chemioterapię. Natomiast retrospektywna analiza badania RTOG 9003 wykazała kluczową rolę rokowniczą palenia tytoniu, niezależnie od zakażenia HPV i metody

radioterapii (abst. 5510). Każdy rok palenia, niezależnie od liczby wypalonych papierosów, zwiększa ryzyko zgonu u chorych na raka ustnej części gardła o 1%.

W odniesieniu do czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na nowotwory głowy i szyi na uwagę zasługuje przedstawione w sesji ustnej doniesienie z Centrum Onkologii w Gliwicach dotyczące ekspresji białka PTEN (abst. 5519). Białko to jest produktem supresorowego genu *PTEN* i jest związane z regulacją cyklu komórkowego. Jego prawidłowa funkcja prowadzi do zatrzymania podziału komórki i inicjacji apoptozy. W ramach badania *Continuous Accelerated IRradiation* (CAIR), w którym porównano konwencjonalną pooperacyjną radioterapię z niekonwencjonalnym frakcjonowaniem dawki schematem ciągłym i przyśpieszonym, przeprowadzono retrospektywną analizę ekspresji białka PTEN. Wykazano, że wysoka ekspresja tego białka wiąże się z zaletami z zastosowania niekonwencjonalnej radioterapii i jest korzystnym, niezależnym czynnikiem rokowniczym.

Rak płuca (Maciej Krzakowski)

Przedoperacyjna ocena zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia ma kluczowe znaczenie w kwalifikacji do leczenia. Do nieinwazyjnych procedur oceny śródpiersia należą komputerowa tomografia (CT, *computed tomography*) i pozytonowa emisyjna tomografia (PET, *positron emission tomography*), a do inwazyjnych — mediastinoskopia (MS) i wideotorakoskopia (VATS, *video-assisted thoracoscopy*). Coraz bardziej dostępna, aczkolwiek wymagająca dużego doświadczenia biopsja aspiracyjna pod kontrolą ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS-FNA, *endobronchial ultrasonography fine-needle aspiration*) lub przezprzełykowej (EUS-TBNA, *esophageal ultrasonography transbronchial needle aspiration*) należy do procedur o ograniczonej inwazyjności. Wśród wymienionych badań MS i EBUS-FNA cechują się najwyższą swoistością i dokładnością. Celem badania ASTER było zwiększenie czułości w rozpoznawaniu cechy N2/N3, a tym samym zmniejszenie odsetka niepotrzebnych torakotomii i powikłań (abst. 7000). Chorych ze wskazaniami do inwazyjnej diagnostyki śródpiersia (w badaniu PET-CT: węzły chłonne śródpiersia ≥ 1 cm lub węzły chłonne wnęki ≥ 1 cm i guz centralny lub dodatnie węzły chłonne < 1 cm i guz obwodowy) kwalifikowano do diagnostyki chirurgicznej (MS lub VATS) lub endosonograficznej (EBUS-FNA/EUS-TBNA), a następnie do torakotomii z limfadenektomią. Metody przedoperacyjnej endosonografii okazały się bardziej czułe i swoiste w odniesieniu do cechy N2/N3 niż dotychczasowe metody chirurgicznego stopniowania. Ponadto pozwoliły one na ograniczenie wykonywania

niepotrzebnych torakotomii i nie zwiększyły odsetka powikłań w porównaniu z innymi procedurami.

Pooperacyjna chemioterapia jest obecnie standardowym postępowaniem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w II i III stopniu zaawansowania, których stan sprawności jest dobry. Metoda ta pozwala uzyskać zwiększenie wskaźnika 5-letnich przeżyć o 4–15%. W badaniu NCIC CTG BR19 podjęto próbę uzupełniającego leczenia z wykorzystaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR — gefitynibu u chorych na NDRP w stopniu IB–IIIA (abst. 7005). Leczenie gefitynibem nie tylko nie zwiększyło skuteczności, ale wiązało się z nieznamiennym pogorszeniem wskaźników przeżycia. Wśród negatywnych czynników prognostycznych znalazły się wielkość guza ponad 4 cm i wiek powyżej 65 lat. Zaburzenia genów EGFR i KRAS nie miały znaczenia prognostycznego i predykcyjnego. Podobnie negatywne wyniki konsolidującego leczenia gefitynibem w niewyselekcjonowanej grupie chorych poddanych radiochemioterapii uzyskano w badaniu SWOG S0023 [5].

Nadal niejasna jest rola przedoperacyjnej chemioterapii w NDRP i jej wartość w porównaniu z pooperacyjną chemioterapią. Wcześniejsze obserwacje, między innymi z pośredniego porównania przed- i pooperacyjnej chemioterapii w NDRP na podstawie systematycznego przeglądu badań z losowym doбором chorych (ASCO 2008; abst. 7546), nie wykazały różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,96; 95% CI: 0,74–1,26) i OS (HR = 0,99; 95% CI: 0,81–1,21). Tym bardziej interesująca jest kolejna analiza okresowa badania MIP91 z 10-letnim okresem obserwacji, która wykazała około 8-procentowy bezwzględny zysk z przedoperacyjnej chemioterapii w zakresie OS i DFS, bez zwiększenia ryzyka wtórnych nowotworów (abst. 7003).

W leczeniu rozсіяnego NDRP połączenie chemioterapii z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej nie poprawia wyników leczenia, a jednocześnie inhibitory te mogą być skuteczniejsze w pierwszej linii leczenia w porównaniu z chemioterapią [6]. W badaniu CALGB30406 chorych z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem lub podtypem oskrzelikowo-pęcherzykowym raka płuca kwalifikowano do leczenia erlotynibem lub erlotynibem z paklitaksemem i karboplatyną (abst. 7503). W grupie chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* uzyskano spektakularną poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (73% vs. 33%, $p = 0,0004$) oraz PFS i OS (odpowiednio 17,2 vs. 4,8 miesiąca, $p = 0,0001$; 39 vs. 13,7 miesiąca, $p = 0,00012$), przy lepszej tolerancji monoterapii erlotynibem. Wyniki badania CALGB 30406 przemawiają za stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszej linii leczenia u chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR*. Z kolei wyniki badania TORCH wskazują, że w niewyselekcjonowanej grupie

chorych skuteczniejszą formą leczenia pierwszej linii wydaje się chemioterapia (abst. 7508). Niezależnie od tego w badaniu TOPICAL w grupie kobiet z przeciwwskazaniami do chemioterapii z powodu obniżonego stanu sprawności, zaawansowanego wieku czy też niewydolności nerek również monoterapia erlotynibem w pierwszej linii pozwoliła na zmniejszenie ryzyka zgonu o 26% (HR = 0,74, $p = 0,025$) i o 42% ryzyka progresji choroby w porównaniu z wyłącznie leczeniem objawowym (abst. 7504). Podobnych korzyści nie zaobserwowano w grupie mężczyzn.

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) jest polipeptydowym hormonem białkowym podobnym w budowie do insuliny. Uczestniczy w komórkowych procesach wzrostowych, wywołując efekty anaboliczne. Wysoka ekspresja IGF-1 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów, natomiast niska — ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Rak płaskonabłonkowy płuca (SCC, *squamous cell carcinoma*) cechuje się wysoką ekspresją receptora typu 1 dla IGF (IGR-1R). We wcześniejszym badaniu zastosowanie monoklonalnego przeciwciała anty IGR-1R — figitumumabu — w połączeniu z chemioterapią u chorych na SCC pozwoliło osiągnąć wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi [7]. W badaniu III fazy A1016 u chorych na NDRP w III–IV stopniu zaawansowania o typie histologicznym innym niż gruczolakorak dodanie figitumumabu do schematu zawierającego paklitaksel i karboplatynę nie poprawiło wskaźników przeżycia, natomiast wiązało się z częstszym występowaniem objawów niepożądanych, w tym astenii, odwodnienia, hiperglikemii i powikłań sercowo-naczyniowych (abst. 7500). Wydaje się, że korzyść z leczenia figitumumabem może wiązać się z podwyższonym stężeniem krążącego IGF-1 (liganda dla IGF-1R), przy czym obserwacja ta wymaga potwierdzenia w innych badaniach.

Gen *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor*) jest protoonkogenem kodującym białko MET, znane jako c-Met lub HGFR (*hepatocyte growth factor receptor*). c-Met jest receptorem kinazowym typu IV, znajdującym się na powierzchni komórek nabłonkowych. W warunkach fizjologicznych bierze on udział w organogenezie oraz regeneracji tkankowej. Jedynym znanym ligandem dla c-Met jest czynnik wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor*), którego źródłem są komórki podścieliska oraz fibroblasty. W procesie nowotworzenia stymulacja c-Met przez czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*) pobudza naciekanie i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W raku płuca amplifikacja genu *MET* wiąże się z opornością na leczenie anty-EGFR. W badaniu ARQ 197-209 dołączenie do erlotynibu inhibitora MET — ARQ 197-209 — w drugiej linii leczenia pozwoliło na wydłużenie PFS z 9,7 do 16,1 tygodnia (HR = 0,81; 95% CI: 0,57–1,15). W analizie

podgrup korzyść z leczenia odnieśli głównie chorzy z typem niepłaskonabłonkowym, z naturalnym typem genu *EGFR* i mutacją *KRAS* (abst. 7502).

Kolejne zaburzenie genetyczne w raku płuca — fuzja dwóch onkogenów *EML4-ALK* (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase*) — dotyczy około 4% chorych. Zjawisko to występuje częściej u niepalących, młodych mężczyzn, w gruczolakorakach i wiąże się z opornością na chemioterapię oraz inhibitory *EGFR* [8]. W sesji plenarnej przedstawiono wyniki badania z zastosowaniem inhibitora kinazy *ALK* oraz *MET* — kryzotybinu (PF-02341066) w trzeciej linii leczenia (abst. 3). Przy akceptowalnej tolerancji korzyść kliniczną uzyskano aż u 87% chorych, w tym częściową lub całkowitą regresję — 57%. Niewątpliwie odkrycie kryzotybinu stanowi istotny postęp w leczeniu zaawansowanego raka płuca, choć tymczasem dotyczy to niewielkiej grupy chorych. Powyższe badanie jest przykładem indywidualizacji leczenia opartej na identyfikacji molekularnego celu. W raku płuca, podobnie jak w innych nowotworach, istnieje potrzeba poszukiwania biomarkerów, ale tymczasem molekularne analizy materiału tkankowego obejmują jedynie niewielki odsetek leczonych chorych.

Obecnie standardem postępowania w rozsianym NDRP jest podanie 3–4 kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W rozsianym NDRP rola klasycznej podtrzymującej chemioterapii, definiowanej jako kontynuowanie leczenia po indukcyjnej fazie obejmującej z reguły 3–4 cykle, była przedmiotem kilku badań. Niedawno opublikowana metaanaliza (13 badań z randomizacją, około 3000 chorych) wykazała, że zastosowanie wydłużonej chemioterapii pozwala uzyskać dłuższy czas do progresji (HR = 0,75; 95% CI: 0,69–0,81; p < 0,0001), przy granicznym wpływie na OS (HR = 0,92; 95% CI: 0,86–0,99; p = 0,03) [9]. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziło nowe podejście do podtrzymującego leczenia — tak zwana konsolidacja. Obejmuje ona zastosowanie schematów o mniejszej toksyczności lub innym profilu niepożądanych działań i wykazanej wcześniej skuteczności w pierwszej lub drugiej linii leczenia. We wspomnianej wyżej metaanalizie korzyść w odniesieniu do PFS była większa przy użyciu tej formy leczenia niż kontynuacji pierwszorazowego schematu (HR odpowiednio 0,67; 95% CI: 0,6–0,75 i 0,82; 95% CI: 0,73–0,91). Podczas tegorocznego kongresu ASCO zaprezentowano wyniki dwóch kolejnych badań III fazy dotyczących tego zagadnienia. W pierwszym z nich kontynuowano leczenie jednym ze składników indukcyjnej chemioterapii (abst. 7506), a w drugim (IFCT-GFPC 0502) połączono je z konsolidacją erlotynibem (abst. 7507). W obu badaniach nie wykazano wpływu wydłużonego leczenia na OS, natomiast w badaniu IFCT-GFPC 0502 uzyskano wydłużenie PFS. Otwartym zagadnieniem pozostaje określenie podgrupy chorych odnoszących korzyść z tej formy leczenia.

W największym z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych III fazy oceniającym leczenie konsolidujące z zastosowaniem leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (SATURN) największa poprawa w zakresie PFS i OS dotyczyła chorych, u których nastąpiła stabilizacja po indukcyjnej chemioterapii.

Wśród chorych na raka płuca ponad połowę stanowią osoby w wieku powyżej 65 lat. Diagnostyka prowadzona z powodu innych chorób układu oddechowego i krążenia względnie często pozwala na rozpoznanie choroby w I i II stopniu zaawansowania. Jednocześnie leczenie wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań. Podeszły wiek nie powinien być jednak bezwzględny przeciwwskazaniem do dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, zarówno w leczeniu pooperacyjnym, jak i w rozsianym nowotworze. Dotyczy to zwłaszcza chorych w dobrym stanie sprawności i bez współistniejących chorób. U pozostałych chorych paliatywny efekt można uzyskać przy użyciu leku trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina) w monoterapii. W sesji plenarnej przedstawiono wyniki pierwszego prospektywnego badania z losowym doбором chorych w wieku 70–89 lat. Chorych kwalifikowano do leczenia paklitaksemem co tydzień w połączeniu z karboplatiną co 4 tygodnie lub do terapii jednym z dwu leków trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina) (abst. 2). Dwulekowy schemat pozwolił na poprawę OS (10,3 vs. 6,2 miesiąca; p = 0,00004), ale kosztem większej mielotoksyczności.

Nowotwory przewodu pokarmowego (Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz)

Rola uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania jest nadal kontrowersyjna. Postępowanie to jest uzasadnione u osób ze szczególnie wysokim ryzykiem nawrotu. Retrospektywne analizy molekularne wskazują na możliwość wyodrębnienia takiej podgrupy na przykład na podstawie współczynnika ryzyka nawrotu (RS, recurrence score) (ASCO 2009, abst. 4000). U chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania RS jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, a jego połączenie z cechą T i oceną niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) może stworzyć możliwość indywidualizacji leczenia. Nadal jednak żaden z powyższych markerów nie został poddany walidacji w prospektywnych badaniach. Analiza podgrupy chorych w II stopniu zaawansowania w badaniu MOSAIC (abst. 3524) wykazała, że u osób z wysokim ryzykiem nawrotu określanym jako cecha T4 i liczbą zbadanych węzłów chłonnych poniżej 12 uzupełniająca chemioterapia zawierająca oksaliplatinę pozwala na wydłużenie czasu wolnego od nawrotu (DFS, *disease free survival*) (HR = 0,72; 95% CI: 0,49–1,06) przy braku wpływu

na OS (HR = 0,81; 95% CI: 0,52–1,26). Wydaje się, że różnica pomiędzy DFS i OS może wynikać z wyjściowego niższego stanu sprawności chorych w grupie leczonej schematem FOLFOX lub z metody leczenia zastosowanej w okresie nawrotu choroby. W tej grupie pacjentów rzadziej stosowano drugą linię chemioterapii i chirurgiczne leczenie przerzutów, a OS tych chorych był krótszy niż osób, które w uzupełniającym leczeniu otrzymywały 5-fluorouracyl z leukoworyną (LV) (17,3 vs. 23,6 miesiąca). Wiek chorych powyżej 70 lat wiązał się z wyższym ryzykiem zgonu z powodu współistniejących chorób kardiologicznych oraz wyższego odsetka innych nowotworów i wspomnianego już mniej radykalnego postępowania w przypadku nawrotu choroby. Natomiast zysk w zakresie DFS był podobny jak w grupie młodszych chorych. Analiza badania MOSAIC uzasadnia stosowanie schematu FOLFOX u chorych w II stopniu zaawansowania z wysokimi czynnikami ryzyka, chociaż grupa ta wymaga intensywniejszego leczenia w przypadku nawrotu choroby. W grupie chorych bez czynników wysokiego ryzyka z powodu braku korzyści w zakresie DFS i OS schemat FOLFOX nie jest rekomendowany. W kolejnym badaniu w grupie chorych w II i III stopniu zaawansowania — PETACC-3 — przeanalizowano wpływ czynników klinicznych i molekularnych na czas całkowitego przeżycia po nawrocie (abst. 3504). We wcześniejszych analizach badania wykazano rokowniczą wartość MSI zarówno w odniesieniu do OS, jak i PFS, szczególnie w II stopniu zaawansowania, oraz brak wpływu na PFS mutacji *BRAF* i lokalizacji guza. Natomiast mutacja *BRAF* oraz lokalizacja guza, oprócz czasu do progresji poniżej 18 miesięcy, niekorzystnie wpływają na OS po nawrocie. Wydaje się, że czynniki te powinny być uwzględniane w planowaniu badań klinicznych.

W dwóch badaniach: CRYSTAL (irynotekan, 5-fluorouracyl, leukoworyna ± cetuksymab) oraz OPUS (irynotekan, 5-fluorouracyl, leukoworyna ± cetuksymab) zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie PFS pod wpływem dołączenia cetuksymabu do chemioterapii dotyczyło wyłącznie chorych bez mutacji genu *KRAS* w kodonie 12/13. Mutacja ta, występująca w około 40% raków jelita grubego, jest zatem negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie cetuksymabem. Kolejne zaburzenie genetyczne — mutacja genu *BRAF* — występuje u około 9% chorych na raka jelita grubego. W połączonej analizie badań CRYSTAL i OPUS wykazano, że u chorych bez mutacji *KRAS* obecność mutacji *BRAF* jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, natomiast nie jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na cetuksymab (abst. 3506). Jednak również chorzy bez mutacji *KRAS* i z mutacją *BRAF* odnoszą nieznamienną korzyść z leczenia cetuksymabem (OS 14,1 vs. 9,9 miesiąca, $p = 0,076$; PFS 3,7 vs. 7,1 miesiąca, $p = 0,23$). Z rozczarowaniem przyjęto wyniki kolejnego prospektywnego

badania z zastosowaniem cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią (oksaliplatyna z 5-fluorouracylem — OXFU lub kapecytabiną — OXCA) w pierwszym rzucie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego — MRC COIN (abst. 3502). Poza niewielkim zwiększeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi (59% vs. 50%, $p = 0,015$) u chorych bez mutacji *KRAS* leczonych schematem OXFU nie uzyskano poprawy w zakresie PFS i OS. Wydaje się, że na te wyniki mogą mieć wpływ różnice w toksyczności pomiędzy obydwooma schematami chemioterapii, co m.in. wpływa na utrzymanie intensywności dawki. W schemacie XELOX/cetuksymab częściej konieczne było zmniejszenie dawki z powodu nasilonych biegunek, podczas gdy leczenie schematem OXFU/cetuksymab wiązało się z lepszą tolerancją i niezamiennym wydłużeniem PFS. Ponadto w analizie podgrup chorzy z wyjściowo mniejszą liczbą ognisk przerzutowych (1 vs. > 1), niezależnie od schematu chemioterapii, odnieśli korzyść z leczenia cetuksymabem w zakresie PFS i OS.

Z dużym zainteresowaniem przyjęto również wyniki badania N0147 (abst. CRA3507). W badaniu tym, obejmującym chorych w III stopniu zaawansowania raka jelita grubego bez mutacji *KRAS*, do uzupełniającej chemioterapii FOLFOX6 w ramieniu badanym dołączono cetuksymab. Leczenie cetuksymabem było związane ze zmiennym nasileniem niepożądanych objawów: neutropenii, powikłań skórnych i biegunek, co było przyczyną zmniejszenia dawek oraz przerwania terapii, zwłaszcza u chorych w wieku powyżej 70 lat. Wczesne wyniki leczenia (mediana czasu obserwacji 15,9 miesiąca) nie wykazały korzyści z zastosowania cetuksymabu w zakresie PFS i OS. Wydaje się, że na osiągnięte wyniki, podobnie jak w przypadku leczenia uogólnionej choroby, mogła wpłynąć toksyczność schematów z oksaliplatyną prowadząca do zmniejszenia intensywności dawki i przedwczesnego zakończenia chemioterapii. Niewykluczone, że wyższa aktywność schematów z oksaliplatyną paradoksalnie zmniejsza efekt działania cetuksymabu. Podobnie w badaniu NSABPC-08 nie wykazano również korzyści z połączenia schematu FOLFOX z bewacyzumabem [10].

W leczeniu zaawansowanego raka żołądka dołączenie bewacyzumabu do schematu zawierającego 5-fluorouracyl, kapecytabinę i cisplatinę (badanie AVAGAST) pozwoliło na wydłużenie mediany PFS o 1,4 miesiąca (HR = 0,71; 95% CI: 0,59–0,85; $p = 0,0002$) bez wpływu na OS. Towarzyszył temu wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (46% vs. 37%, $p = 0,03$), przy dobrej tolerancji leczenia (abst. LBA4007). Zaobserwowano, że skuteczność terapii może być uwarunkowana czynnikami etnicznymi — tym razem wyższa korzyść kliniczna dotyczyła populacji amerykańskiej i europejskiej w porównaniu z azjatycką. Wyniki badania AVAGAST są bardzo interesujące, zwłaszcza w kontekście rezultatów badania ToGA, w którym osiągnięto korzyść z leczenia trastu-

zumabem u chorych z nadekspresją i/lub amplifikacją HER2 (ASCO 2009, abst. LBA4509).

Postępowanie u chorych na zaawansowanego raka trzustki jest uzależnione od ich stanu ogólnego i towarzyszących objawów. Lekiem o udokumentowanej aktywności jest gemcytabina, chociaż odsetek odpowiedzi wynosi zaledwie 5–10%, a mediana OS — 5–6 miesięcy. W badaniu PRODIGE 4/ACCORD porównano standardowe leczenie gemcytabiną ze schematem FOLFIRINOX u chorych, których stan ogólny jest dobry (WHO \leq 1), a stężenie bilirubiny zawiera się w granicach normy (abst. 4010). Leczenie schematem FOLFIRINOX wiązało się z nasileniem toksyczności w 3. i 4. stopniu, natomiast pozwoliło uzyskać wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (31 vs. 9,4%) oraz znamienne wydłużenie PFS (6,4 vs. 3,3 miesiąca) i OS (11,1 vs. 6,8 miesiąca, HR = 0,57; 95% CI: 0,45–0,73; $p < 0,0001$). Tak zachęcające wyniki leczenia pozwalają przypuszczać, że FOLFIRINOX stanie się zalecanym schematem w wyselekcjonowanej grupie chorych na raka trzustki.

Czerniaki i mięsaki (Piotr Rutkowski)

Od lat trwają badania nad wykorzystaniem szczepionek w leczeniu czerniaka. Początkowo wykazano pewną aktywność szczepionki Melacine® (nośnika antygenów CHER-2/neu i L523S) w uzupełniającym leczeniu chorych w II stopniu z fenotypem HLA A2 i/lub C3 oraz Canvaxin® u chorych III i IV stopniu, jednak nie potwierdzono ich skuteczności w kolejnych badaniach. Podobnie przedstawione podczas kongresu ASCO rezultaty badania EORTC 18961 z zastosowaniem gangliozydu GM2-KLH/QS-21 u chorych w II stopniu nie wykazały poprawy wyników leczenia. Rezultaty dotychczasowych badań nie dają zatem podstaw do stosowania szczepionek w uzupełniającym leczeniu czerniaka.

Wśród molekularnych zaburzeń występujących w czerniakach na uwagę zasługują mutacje genu *BRAF* i *NRAF*. Mutacja *BRAF* dotyczy około 45–60% przypadków czerniaka, podczas gdy mutacja *NRAF* występuje zaledwie u 5–20% chorych. U chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *BRAF* leczenie selektywnymi inhibitorami kinazy BRAF pozwala osiągnąć około 60% odpowiedzi i poprawę PFS (abst. 8000, 8501, 8503). Leki te nie są natomiast skuteczne u chorych z mutacją *NRAF*, występującą w czerniakach poniżej 1 mm grubości i związaną z wysokim indeksem mitotycznym oraz niekorzystnym rokowaniem.

Kolejnym celem molekularnym w czerniaku jest receptor CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), występujący na powierzchni cytotoksycznych limfocytów. Cytotoksyczne limfocyty T biorą udział w regulacji tak zwanej immunologicznej tolerancji, która z jednej strony

chroni organizm przed chorobami z autoimmunoagresji, a z drugiej — osłabia odpowiedź przeciwnowotworową. W badaniach II fazy wykazano aktywność monoklonalnego przeciwciała antyCTLA-4 — ipilimumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z polipeptydowymi szczepionkami i cytokinami (ASCO 2009, abst. 9023, 9033, 9034, 9036). W tym roku przedstawiono wyniki badania III fazy z reindukcją ipilimumabem u wcześniej leczonych chorych w III i IV stopniu. Leczenie ipilimumabem wiązało się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze immunologicznym, ale jednocześnie pozwoliło uzyskać 65–75% obiektywnych odpowiedzi. W innym prospektywnym badaniu potwierdzono aktywność leku u chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu czerniaka (abst. 8523). Wydaje się, że dotychczasowe badania uzasadniają stosowanie inhibitorów kinazy BRAF w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego czerniaka z mutacją *BRAF*, natomiast leczenie anty CTLA-4 powinno być rozważane w drugiej linii.

Wśród czynników rokowniczych w mięsakiach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) po radykalnym leczeniu operacyjnym wyróżnia się wielkość i lokalizację guza, przerwanie jego torebki i indeks mitotyczny. Wymienione czynniki znane są jako kryteria Joensuu (tzw. zmodyfikowany konsensus *National Institutes of Health*) [11]. W pracy przedstawionej przez doc. Rutkowskiego w grupie 567 chorych po resekcji pierwotnego ogniska poddano walidacji wartość rokowniczą kryteriów Joensuu (abst. 10018). Grupa pacjentów wysokiego ryzyka, czyli chorzy z pozałożkową lokalizacją i wielkością guza przekraczającą 5 cm, liczbą mitoz powyżej 5/50 i samoistnym lub śródoperacyjnym przerwaniem torebki guza, stanowiła 57% ogółu badanych. Wydaje się, że ta grupa chorych o złym rokowaniu może odnieść korzyść z uzupełniającego leczenia imatynibem.

W badaniu ACOSOG roczne leczenie imatynibem u chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym pozwoliło na wydłużenie mediany PFS, bez wpływu na OS [12]. Analiza czynników patomorfologicznych i molekularnych w badaniu ACOSOG (abst. 10006) wykazała, że chorych z liczbą mitoz powyżej 5/50, obecnością mutacji *C-KIT* — delecji w egzonie 11. oraz lokalizacją guza w jelicie cienkim lub odbytnicy cechuje gorsze rokowanie. Jednocześnie w przypadku mutacji w egzonie 11. uzupełniające leczenie imatynibem wiązało się z wydłużeniem PFS (HR = 3,42; 95% CI: 1,93–6,06; $p < 0,0001$), natomiast mutacje w egzonie 9. oraz *PDG-FRA D842V* nie miały podobnej wartości rokowniczej ani też wartości predykcyjnej dla imatynibu. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze obserwacje wskazujące, że odpowiedź na leczenie inhibitorami kinaz warunkuje nie tylko obecność mutacji, ale również jej rodzaj. Odsetek chorych wolnych od progresji w 2-letniej obserwacji był

najwyższy w grupie osób z wysokim ryzykiem według skali Miettinen otrzymujących imatynib (imatynib vs. placebo: 77% vs. 41%). Z kolei w grupie chorych o niskim ryzyku, czyli o niskim indeksie mitotycznym, z wielkością guza poniżej 10 cm w lokalizacji żołądkowej lub poniżej 5 cm w lokalizacji jelitowej nie stwierdzono korzyści z uzupełniającego leczenia imatynibem.

Rak piersi (Jacek Jassem)

Limfadenektomia pachowa przez lata stanowiła stały element chirurgicznego leczenia raka piersi. Analiza 6 badań III fazy oceniających jej wartość u chorych na raka piersi z cechą cN0 wykazała około 5-procentową poprawę 5-letnich przeżyć, przy czym korzyść ta zależała także od liczby usuniętych węzłów chłonnych [13]. W ostatnich latach u chorych z cechą cN0 standardowym postępowaniem stała się biopsja węzła wartowniczego, która jest obciążona mniejszą liczbą powikłań niż limfadenektomia. W dużym badaniu III fazy (NSABP B-32) wykazano, że u chorych z cechą cN0 i bez przerzutów w węzle wartowniczym rezygnacja z pachowej limfadenektomii nie pogarsza wyników leczenia i znacząco zmniejsza ryzyko późnych powikłań (LBA505). Co ciekawe, również u chorych z cechą cT1-2N0 i zajęciem 1–2 wartowniczych węzłów chłonnych, które poddano oszczędzającemu leczeniu, odstąpienie od wykonania limfadenektomii nie zwiększa ryzyka miejscowo-regionalnej wznowy i nie wpływa na OS, mimo że limfadenektomia u chorych z zajęciem węzła wartowniczego w około 30% ujawnia przerzuty w kolejnych pachowych węzłach chłonnych (abst. CRA506). Wydaje się, że poprawa wyników wiąże się z obecnie stosowanymi metodami uzupełniającego leczenia systemowego oraz radioterapii, która w przypadku oszczędzającego zabiegu obejmuje dużą część dołu pachowego. W tej sytuacji zaniechanie biopsji węzła wartowniczego u chorych z cechą cN0 lub niepoinformowanie ich o takiej możliwości należy uznać za postępowanie nieetyczne.

W badaniu ABCSG-12 chore przed menopauzą w I i II stopniu zaawansowania i z ekspresją receptorów steroidowych w komórkach guza przydzielano losowo po farmakologicznej kastracji do grupy, w której stosowano 3-letnią hormonoterapię tamoksyfenem lub anastrozolem z dodatkiem lub bez dodatku podawanego co 6 miesięcy kwasu zoledronowego w dawce 4 mg. Pierwsze wyniki badania zaprezentowano podczas kongresu ASCO 2008, a pełne doniesienie ukazało się rok później na łamach *New England Journal of Medicine* [14]. Kolejna analiza badania potwierdziła korzyść z dołączenia kwasu zoledronowego do hormonoterapii w odniesieniu do PFS i nieznamienne wydłużenie OS (odpowiednio: HR = 0,676, p = 0,008 i HR = 0,665, p = 0,094). Ponadto

korzyść w odniesieniu do OS była większa u chorych leczonych analogiem hormonu uwalniającego gonadotropiny (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) w połączeniu z tamoksyfenem niż z anastrozolem. Co ważne, badanie to potwierdziło dużą skuteczność uzupełniającej hormonoterapii u chorych przed menopauzą z guzem wykazującym ekspresję receptorów steroidowych (96-procentowe przeżycie po 5 latach). Nie ma zatem uzasadnienia rutynowe stosowanie uzupełniającej chemioterapii w tej grupie chorych.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że kwas zoledronowy zapobiega naciekaniu podścieliska, działa antyadhezyjnie i antyangiogennie oraz indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych. U chorych na raka piersi we wczesnym stadium obecność rozsianych komórek nowotworowych w szpiku (DTC, *disseminated tumor cells*) po zakończeniu uzupełniającego leczenia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [15–17]. Dwuletnie leczenie kwasem zoledronowym zmniejsza liczbę DTC lub doprowadza do ich eliminacji (abst. 1002). Konstrukcja tego badania nie pozwoliła jednak na ocenę korzyści z tej formy leczenia w odniesieniu do standardowych wskaźników DFS i OS. Co istotne, u wszystkich chorych z DTC powyżej 30 komórek/ml ryzyko nawrotu było zwiększone, przy czym wszystkie pacjentki z DTC wynoszącym co najmniej 30/ml, u których doszło do nawrotu, miały fenotyp „potrójnie ujemny”. Podobnie rokownicze znaczenie ma obecność krążących komórek nowotworowych (CTC, *circulating tumor cells*), zwłaszcza przed rozpoczęciem uzupełniającej chemioterapii, bowiem jej wpływ na odsetek CTC jest minimalny (abst. 1003). Rokowania są najgorsze u chorych, u których stwierdza się obecność CTC zarówno przed chemioterapią, jak i po niej.

W odróżnieniu od tamoksyfenu inhibitory aromatazy nie są lekami celowanymi (nie oznacza się stężenia aromatazy, a receptor estrogenowy jest jedynie pośrednim celem). Stopień aromatyzacji może natomiast pośrednio odzwierciedlać indeks masy ciała (BMI, *body mass index*). Analiza podgrup chorych leczonych w ramach wspomnianego powyżej badania ABCSG-12 wykazała, że nadwaga u chorych przed menopauzą jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla leczenia anastrozolem (w skojarzeniu z farmakologiczną kastracją). Podobnej zależności nie stwierdzono w przypadku tamoksyfenu, a u chorych bez nadwagi nie odnotowano różnicy w skuteczności obu leków (abst. 512). Ze względu na częste występowanie nadwagi u chorych na raka piersi (około 30% pacjentek) wydaje się, że cechę tę należy uwzględnić w wyborze leczenia. Tymczasem nieznanym jest wpływ BMI na wyniki leczenia chorych po menopauzie.

Dane dotyczące predykcyjnej roli polimorfizmów cytochromu CYP2D6 u chorych leczonych tamoksyfenem są sprzeczne. W kolejnym holenderskim badaniu nie potwierdzono związku pomiędzy genotypem CYP2D6

a DFS u pacjentek leczonych tamoksyfenem (abst. 510). Wydaje się natomiast, że istnieje wiele innych polimorfizmów (w tym UGT2B15, CYP2C19 i ESR1) związanych ze skutecznością leczenia tamoksyfenem. Kliniczna przydatność tych markerów powinna być jednak potwierdzona w kolejnych badaniach.

Z dużym zainteresowaniem przyjęto wyniki badania EORTC 10994/BIG 00-01 oceniające związek pomiędzy mutacją genu *P53* a odpowiedzią na leczenie antracyklinami i taksoidami (abst. LBA503). W badaniu potwierdzono niekorzystną wartość rokowniczą mutacji *P53* u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, jednak cecha ta nie pozwala na wybór pomiędzy schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksoidach.

W zaawansowanym raku piersi po raz pierwszy w badaniu III fazy (EMBRACE) wykazano wydłużenie OS pod wpływem chemioterapii u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu co najmniej dwiema liniami terapii z udziałem antracyklin i taksoidów (abst. CRA1004). Nowy lek — eribulina — syntetyczny analog halichondryny B, naturalnej substancji wytwarzanej przez gąbki, jest nietaksoidowym inhibitorem mikrotubul i wykazuje szczególną aktywność u chorych z mutacją β -tubuliny. Przy akceptowalnej toksyczności leczenie pozwoliło na wydłużenie OS (mediana 13,1 vs. 10,7 miesiąca, $p = 0,041$) w porównaniu z dowolną monoterapią innym lekiem przeciwnowotworowym lub leczeniem objawowym. Z kolei w uogólnionej chorobie dołączenie sunitynibu (leku z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów angiogenezy) do kapecytabiny lub docetakselu nie poprawiało wyników leczenia (abst. 1011, LBA1010). Metaanaliza trzech badań z wykorzystaniem bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi w połączeniu z najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii zawierającymi taksoidy, antracykliny lub kapecytabinę (E2100, RIBONN-1, AVADO) wykazała wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie PFS (9,2 vs. 6,7 miesiąca; HR = 0,64), ale bez wpływu na OS (26,4 vs. 26,7; HR = 0,97) (abst. 1005). Analiza podgrup nie pozwoliła na identyfikację chorych odnoszących korzyść z leczenia bewacyzumabem.

Wybór systemowego leczenia zaawansowanego raka piersi jest uwarunkowany m.in. dynamiką przebiegu choroby i wyjściowym stanem receptorów guza pierwotnego. U chorych z szybką progresją choroby i objawowymi przerzutami zlokalizowanymi w narządach miękkich oraz u chorych bez ekspresji receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*) i progesteronowych (PgR, *progesterone receptor*) stosuje się chemioterapię, a w przypadku nadekspresji lub amplifikacji genu *HER2* — dodatkowo trastuzumab lub lapatynib. Natomiast u chorych z obecnością receptorów steroidowych, długim czasem od pierwotnego leczenia, przerzutami w tkankach miękkich i kościach stosuje się na ogół mniej toksyczną hormonote-

rapię. Rutynowo nie przeprowadza się weryfikacji stanu receptorów w ogniskach przerzutowych. Okazuje się jednak, że ogniska przerzutowe mogą wykazywać fenotypową odmienność w porównaniu z pierwotnym guzem. Najczęściej dochodzi do zmian w ekspresji receptorów steroidowych, a rzadziej *HER2*, przy czym konwersja ta rzadko dotyczy guzów „potrójnie ujemnych” (abst. 1007, 1008, 1009). Przypuszcza się, że zjawisko to może wynikać zarówno z heterogenności guza, jak i promocji opornych klonów komórkowych pod wpływem systemowego leczenia. Niewykluczone jednak, że różnice te mogą się wiązać z techniką utrwalania materiału pooperacyjnego, zwłaszcza z czasem do umieszczenia go w utrwalaczu, albo z różnymi kryteriami oceny ekspresji receptorów steroidowych. Dotychczas najczęściej stosowanym progiem dodatniego stanu było 10% wybarwionych jąder komórek raka naciekającego (stosowano również progi 5% i 1%). Według ostatnich Zaleceń Grupy Ekspertów z St. Gallen za hormonowrażliwe uznaje się jednak guzy wykazujące jakkolwiek ekspresję receptorów, co w praktyce oznacza 1-procentowy próg dla ich dodatniego stanu [18–20]. Na stopień niezgodności poszczególnych receptorów nie ma wpływu czas pomiędzy rozpoznaniem ogniska pierwotnego i przerzutu. Natomiast utrata receptorów steroidowych w nawrocie pogarsza rokowanie. Wydaje się, że u chorych z nawrotem raka uzasadnione jest wykonanie ponownej biopsji w celu weryfikacji fenotypu przerzutu.

Współpraca badaczy z kilku polskich ośrodków z amerykańską firmą biotechnologiczną *Monogram Biosciences* pozwoliła na określenie nowego czynnika związanego ryzykiem przerzutów do mózgu u chorych z nadekspresją i/lub amplifikacją genu *HER2*, a mianowicie stopnia nadekspresji białka *HER2* — *HER2T* (*HER2 total*). W przedstawionej przez autorkę pracy wysokie stężenie *HER2T* mierzone przy wykorzystaniu tej nowej techniki diagnostycznej opartej na technologii *VeraTag* wiązało się z niskim zróżnicowaniem guza i obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) ($p = 0,027$) (abst. 1030). W innej pracy dotyczącej przerzutów do OUN, zaprezentowanej przez kolegów z Centrum Onkologii w Warszawie, retrospektywna analiza wykazała, że korzyść z systemowego leczenia po ukończeniu radioterapii jest związana z podtypem histologicznym nowotworu (abst. 1029).

Nowotwory ginekologiczne (Aleksandra Łacko)

Rola badań przesiewowych we wczesnym wykrywaniu raka jajnika od lat stanowi przedmiot poszukiwań klinicznych. Z powodu ograniczonej czułości i swoistości dotychczas stosowanych metod, takich jak okresowy pomiar stężenie Ca125 i ultrasonografia z sondą dopochwową (USG T-V, *transvaginal ultrasonography*), ich

wartość jest ograniczona. W prospektywnym badaniu oceniającym wartość dwuetapowego skiningu w populacji kobiet w wieku powyżej 50 lat wykorzystano tzw. algorytm ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) (abst. 5003). Na podstawie wartości corocznego pomiaru stężenia Ca125 podzielono na 3 podgrupy: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Następnie w podgrupie kobiet o wysokim ryzyku, w drugim etapie skringu wykonywano USG T-V i po konsultacji ginekologicznej kwalifikowano do inwazyjnej diagnostyki. Z kolei w podgrupie pośredniego ryzyka decyzja o dalszych procedurach diagnostycznych uwarunkowana była stężeniem Ca125 w kolejnych pomiarach wykonywanych w odstępach, co 3 miesiące. Swoistość dwuetapowego skiningu wyniosła 99,7% (95% CI: 99,5–99,9), przy dodatniej wartości predykcyjnej 37,5% (95% CI: 8,5–75,5). Zaledwie 1% kobiet w obserwacji rocznej wymagało pogłębionej diagnostyki z użyciem USG T-V, a wszystkie inwazyjne nowotwory nabłonkowe (G2/G3) zostały rozpoznane we wczesnym stopniu zaawansowania. Ponadto monitorowanie stężenia Ca125 w odstępach rocznych pozwoliło na ustalenie indywidualnej wartości podstawowej dla pozostających w obserwacji kobiet. Dwuetapowy skring jest przykładem badania przesiewowego nastawionego na wczesne wykrywanie nowotworu, czyli profilaktyki wtórnej. Miarą jej skuteczności jest jednak zmniejszenie umieralności w grupie objętej badaniami, co nie zawsze wiąże się z samym zwiększeniem liczby wykrywanych nowotworów, w tym wczesnych postaci. Dlatego też z dużym zainteresowaniem oczekiwane są wyniki opartego na USG i ocenie stężenia Ca125 skringowego badania z udziałem 200 000 kobiet *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (UKCTOCS), które dostępne będą w 2014 roku.

Celem badania GOG 0218 (abst. LBA1) była ocena skuteczności dwóch schematów leczenia bewacyzumabem w połączeniu ze standardową chemioterapią zawierającą paklitaksel i karboplatinę (TC, *paclitaxel plus carboplatin*). W jednej z grup bewacyzumab stosowano podczas chemioterapii TC, a w drugiej — dodatkowo w podtrzymującym leczeniu w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie przez 15 miesięcy (16 cykli). W ramach monitorowania odpowiedzi, poza badaniem przedmiotowym powtarzonym co 3 miesiące, wykonywano pomiar stężenia Ca125 i badania obrazowe. Leczenie pozwoliło na wydłużenie PFS o 3,8 miesiąca (14,1 vs. 10,3 miesiąca; HR = 0,717, 95% CI: 0,625–0,824, p < 0,0001), jednak bez wpływu na OS. Profil toksyczności w grupie leczonej bewacyzumabem był typowy, częściej występowała proteinuria, nadciśnienie tętnicze i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacje, przetoki, martwica). Wyniki te potwierdzają aktywność i względne bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu u chorych na raka jajnika. Jednocześnie zastąpienie w ocenie skuteczności leczenia OS przez PFS i przyjęcie jako kryterium

progresji bezobjawowego wzrostu stężenia Ca125 budzi sporo wątpliwości. Trudno oczekiwać zmiany dotychczasowych standardów leczenia przy koszcie wydłużenia o 1 rok bez nawrotu z zastosowaniem bewacyzumabu szacowanym na 230 000 dolarów.

W pierwszej linii chemioterapii raka jajnika zastąpienie paklitakselu liposomalną doksorubicyną w schemacie TC (badanie MITO-2) nie zmniejszyło skuteczności leczenia, ale wiązało się z odmiennym profilem toksyczności (abst. LBA5033). Schemat zawierający liposomalną doksorubicynę i karboplatinę może więc stanowić opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia. Z kolei w innym badaniu porównano skuteczność terapii konsolidującej paklitakselem lub gemcytabiną po indukcyjnej fazie, w której oba leki stosowano w połączeniu z karboplatiną. Leczenie konsolidujące nie wypłynęło na PFS i OS, chociaż w analizie podgrup u chorych z całkowitą remisją (CR, *complete remission*) leczenie paklitakselem w dawce 135 mg/m² co 3 tygodnie pozwoliło na wydłużenie OS (65,6 vs. 52,4 miesiąca, p = 0,041). Wyniki wcześniejszych badań z konsolidacją paklitakselem u chorych z CR po indukcyjnym leczeniu schematem TC są sprzeczne. W jednym z badań 6 cykli paklitakselu w podtrzymującym leczeniu nie wpłynęło na PFS i OS [21], podczas gdy w innym korzyść w odniesieniu do PFS odnieśli chorzy, którym podano 12 vs. 3 cykle paklitakselu [22].

Mutacja genów supresorowych *BRCA 1* i *2* wiąże się z upośledzeniem mechanizmów naprawczych DNA poprzez homologiczną rekombinację. Z tego powodu nosicielki mutacji są szczególnie wrażliwe na pochodne platyny oraz inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozylowej) (PARP1). Do utraty lub zaburzeń funkcji genów związanych ze szlakami przekazywania sygnału *BRCA 1* dochodzi również u chorych na sporadycznego raka jajnika, najczęściej w podtypie surowicznym, bez mutacji *BRCA* (*BRCA-ness*). Grupa ta charakteryzuje się wydłużonym PFS i OS i wielokrotną odpowiedzią na chemioterapię pochodnymi platyny. Zaawansowane techniki molekularne pozwoliły na określenie genowego profilu wrażliwości na pochodne platyny i inhibitory PARP u chorych *BRCA-ness* (abst. 5004). U chorych na surowiczego raka jajnika, niezależnie od stanu *BRCA*, można oczekiwać korzyści z leczenia inhibitorami PARP (abst. 3002).

Jedną z opcji terapeutycznych drugiej linii leczenia chorych na raka jajnika opornych na pochodne platyny jest chemioterapia z udziałem liposomalnej doksorubicyny. W badaniu PRECEDENT lek ten połączono z folanem skoniugowanym z alkaloidem barwinka EC145, który przyłącza się do receptora dla kwasu foliowego i drogą endocytozy „dostarcza” lek do komórki nowotworowej (abst. LBA5012b). Nadekspresja receptora dla kwasu foliowego alfa (FR- α , *folate receptor alpha*) występuje u 90% chorych na raka jajnika i cecha ta wiąże

się ze złym rokowaniem. Wykazano wysoką zgodność pomiędzy ekspresją FR- α w guzie pierwotnym i przerzutach. Leczenie EC145 w połączeniu z liposomalną doksorubicyną pozwoliło wydłużyć PFS o 13 tygodni (24 vs. 11,7 tygodnia; HR = 0,497, p = 0,014), a obecnie przedmiotem oceny jest OS. Z kolei w innym badaniu do paklitakselu w dawce 80 mg/m² dodawano co tydzień lek AMG 386 hamujący angiogenezę na drodze blokowania połączenia angiopoetyny 1. i 2. z receptorem Tie2. Przy akceptowalnej tolerancji leczenia pod wpływem AMG 386 w dawce 10 mg/kg uzyskano wydłużenie PFS o około 3 miesiące (7,2 vs. 4,6 miesiąca; HR = 0,76; 95% CI: 0,59–0,98). Obiecujące wyniki przedstawionych badań pozwalają mieć nadzieję na poprawę efektów leczenia chorych na opornego na pochodne platyny raka jajnika.

W leczeniu nawrotu u chorych w wieku powyżej 70 lat wrażliwych na pochodne platyny zalecanym schematem wydaje się z kolei karboplatyna w połączeniu z liposomalną doksorubicyną. Analiza badania CALYPSO wykazała lepszą tolerancję schematu w porównaniu z klasyczną terapią (karboplatyna i paklitaksel), przy podobnej skuteczności leczenia (abst. 5031).

Leczenie wspomagające (Renata Zaucha)

Obniżenie sprawności fizycznej, zmęczenie i zaburzenia snu są częstymi objawami chorób nowotworowych lub towarzyszą ich leczeniu. W kilku doniesieniach wykazano, że umiarkowany wysiłek fizyczny realizowany pod kontrolą fizjoterapeutów korzystnie wpływa na ogólne samopoczucie chorych. Podobną rolę mogą odgrywać ćwiczenia jogi, którym przypisuje się integrację ciała, ducha, umysłu i świadomości. W badaniu, w którym wzięło udział około 410 chorych, głównie z rozpoznaniem raka piersi po zakończonym leczeniu uzupełniającym, dołączenie ćwiczeń jogi do standardowego postępowania pozwoliło na poprawę jakości życia, wpłynęło korzystnie na zmniejszenie zaburzeń snu i ograniczenie stosowania leków nasennych (abst. 9013).

U około 31–59% chorych otrzymujących pegfilgrastim w profilaktyce pierwotnej i wtórnej występują bóle kostne. Standardowo w postępowaniu objawowym podaje się leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ). Profilaktyczne zastosowanie naproksenu — leku z grupy NSLPZ — w dawce 500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5–8 dni od 1. dnia podania pegfilgrastimu pozwoliło na złagodzenie natężenia bólu (abst. 9014).

Denozumab, lek z grupy inhibitorów kompleksu RANKL-RANK, pozwala na zahamowanie resorpcji kości. Retrospektywna analiza dwóch badań przeprowadzonych u chorych na raka piersi i stercza z przerzutami do układu kostnego oraz szpiczaka wykazała większą

skuteczność denozumabu niż kwasu zoledronowego w zapobieganiu pierwszemu i kolejnym tzw. zdarzeniom kostnym (SRE, *skeletal related events*). Leczenie denozumabem było dobrze tolerowane i nie wymagało monitorowania funkcji nerek (abst. 9015).

Aprepitant jest lekiem z grupy wybiórczych antagonistów receptorów neurokininowych 1 (NK1, *neurokinin 1*). Lek przyjmuje się doustnie przez 3 dni od rozpoczęcia chemioterapii, podczas gdy fosaprepitant (prolek aprepitantu) stosuje się dożylnie w pierwszym dniu leczenia. Oba schematy z wykorzystaniem inhibitora NK1 nie różnią się skutecznością w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o umiarkowanym i silnym działaniu emetogennym (abst. 9021).

U chorych na zaawansowanego NDRP postępowanie objawowe w ramach wczesnej opieki paliatywnej wydaje się lepszą opcją terapeutyczną niż standardowe leczenie onkologiczne (abst. 7509). Pozwala ono na ograniczenie liczby wykonywanych u schyłku życia agresywnych procedur na oddziałach intensywnej terapii, jak i stosowania paliatywnej chemioterapii, co z kolei wpływa na poprawę jakości życia chorych, nastroju i paradoksalnie wydłuża OS.

Nowotwory układu moczowego (Piotr Potemski)

Retrospektywna analiza leczenia chorych na drobnokomórkowego raka pęcherza moczowego wykazała korzyść z zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (abst. 4566). Mediana czasu przeżycia w grupie otrzymującej chemioterapię poprzedzającą zabieg operacyjny wyniosła 83 vs. 15,3 miesiąca u leczonych wyłącznie operacyjnie lub poddanych leczeniu uzupełniającemu. W 5-letniej obserwacji uzyskano poprawę DFS o 9% i OS o 5%. Wydaje się, że u chorych na drobnokomórkowego raka pęcherza moczowego przedoperacyjna chemioterapia (4 cykle leczenia) powinna być standardem postępowania, chociaż retrospektywny charakter analizy oraz brak porównania charakterystyki chorych pierwotnie kwalifikowanych do indukcyjnego leczenia lub zabiegu operacyjnego ogranicza jej wartość.

U chorych na raka naciekającego warstwę mięśniową standardem postępowania jest cystektomia. Brak zgody na radykalne leczenie chirurgiczne lub istnienie medycznych przeciwwskazań uzasadnia leczenie zachowawcze z wykorzystaniem chemioterapii i radioterapii. W prospektywnym badaniu porównującym rolę chemio- i radioterapii z udziałem mitomycyny C i 5-fluorouracylu i wyłącznej radioterapii u chorych bez cystektomii wykazano 13-procentową różnicę w 2-letnim przeżyciu bez wznowy miejscowej na korzyść skojarzonego leczenia (abst. 4517).

Nadal niejasna jest rola uzupełniającej chemioterapii po cystektomii u chorych w III i IV stopniu zaawansowania (pT3-4 lub N+). Wyniki wcześniejszych badań sugerują korzyść z tego postępowania u chorych z cechą pN+ i T4. W badaniu III fazy (SOGUG 99/01) uzupełniające leczenie z wykorzystaniem schematu zawierającego paklitaksel, gemcytabinę i cisplatynę (PGC) pozwoliło na znamienne wydłużenie PFS i OS (odpowiednio: HR = 0,38; p < 0,0001 i HR = 0,44; p < 0,0009) (abst. 4518). W opublikowanej w 2005 roku metaanalizie 6 badań, w których stosowano uzupełniającą chemioterapię zawierającą pochodne cisplatyny, po 5 latach uzyskano zwiększenie OS o 9% [23]. Odmiennie wyniki badania SOGUG być może wynikają z większego udziału chorych z cechą pN+ niż T4 lub zastosowania schematu PGC. Na sformułowanie ostatecznych wniosków nie pozwala również przedwcześnie zamknięte z powodu niewystarczającego naboru chorych badanie EORTC30994. Porównano tam skuteczność dwóch schematów leczenia z udziałem karboplatyny: GC (gemcytabiną/karboplatyna) i M-CAVI (metotreksat/karboplatyna/winblastyna) u chorych na raka pęcherza moczowego w stadium uogólnienia choroby z przeciwwskazaniami do chemioterapii cisplatyną (abst. LBA4519). Aktywność obu schematów leczenia była porównywalna, chociaż korzyść w zakresie PFS i OS była mniejsza w stosunku do wartości u chorych leczonych cisplatyną (M-VAC, GP).

U chorych na tzw. hormonoopornego raka stercza z przerzutami do kości porównano skuteczność leczenia denozumabem i kwasem zoledronowym (abst. LBA4507). Denozumab hamuje resorpcję kości przez wpływ na kompleks RANKL-RANK. Leczenie denozumabem w porównaniu z terapią kwasem zoledronowym pozwoliło na wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) z 17,1 do 20,7 miesiąca (HR = 0,82; 95% CI: 0,71–0,95; p = 0,008), bez wpływu na PFS i OS. Wśród niepożądanych działań leczenia kwasem zoledronowym dominowały gorączka, objawy rzekomogrypowe i bóle mięśniowe, natomiast terapia denozumabem wiązała się z większym ryzykiem hipokalcemii, nadmiernej potliwości i kurczy mięśni. U chorych na hormonoopornego raka stercza stosowano dotychczas chemioterapię zawierającą mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem, taksoidy (docetaksel lub paklitaksel) lub estramustynę w połączeniu z winblastyną lub etopozydem. Podawanie kabazytakselu, nowego półsyntetycznego taksoidu, w połączeniu z prednizonem w porównaniu z zastosowaniem mitoksantronu z prednizonem wydłuża OS u chorych wcześniej leczonych docetaksel (15,1 vs. 12,7 miesiąca; HR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,83; p < 0,001) i zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi, ale kosztem większej toksyczności (abst. 4508). Z kolei zastąpienie prednizonu wysokimi dawkami

kalcytriolu w schemacie zawierającym docetaksel nie poprawiło wyników leczenia chorych na hormonoopornego raka stercza (abst. 4509). W innym badaniu dołączenie bewacyzumabu do schematu składającego się z docetakselu i prednizonu wiązało się z wyższym odsetkiem uzyskanych obiektywnych odpowiedzi i wydłużeniem PFS, bez wpływu na OS (abst. LBA4511).

Dotychczas standardem postępowania w uzupełniającym leczeniu nasieniaków w I stopniu zaawansowania (IA: T1N0M0 i IB T2-4N0M0 według TNM) była uzupełniająca radioterapia okolicy okołoaortalnych węzłów chłonnych lub — od niedawna — jeden kurs chemioterapii zawierającej karboplatynę (AUC = 7) [24]. Obecnie u chorych z cechą T1 i T2 lub przeciwwskazaniami do radioterapii można rozważyć ścisłą obserwację. W prospektywnym badaniu populacyjnym SVENOTECA V (abst. 4531) oceniono rezultaty leczenia zgodnie z przyjętymi zaleceniami w latach 2000–2006 (radioterapia vs. chemioterapia vs. obserwacja). We wszystkich grupach uzyskano znakomite wyniki leczenia. Odsetek nawrotów był wyższy w grupie poddanej wyłącznej obserwacji, ale czas do wystąpienia wznowy nie różnił się w poszczególnych grupach. W związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów u chorych otrzymujących uzupełniającą radioterapię (białaczki, chłoniak, rak trzustki, pęcherza moczowego, żołądka) wydaje się, że optymalnym postępowaniem jest objęcie chorych obserwacją i podjęcie aktywnego leczenia dopiero w okresie nawrotu (abst. 4537, 4538). Dane dotyczące czynników ryzyka nawrotu u pacjentów w I stopniu zaawansowania nasieniaka jądra są tymczasem sprzeczne (abst. 4531, 4535) [25].

W leczeniu nawrotów u chorych na zarodkowe nowotwory jądra, zwłaszcza z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, wysokodawkowa chemioterapia z autologicznym przeszczepem macierzystych komórek krwi obwodowej (HDT, *high dose chemotherapy*) pozwala na poprawę wyników leczenia. Analiza wyników leczenia pierwszej wznowy u 1594 chorych leczonych w 38 ośrodkach wykazała korzyść z HDT w odniesieniu do PFS i OS (w 2. roku PFS: 50 vs. 29%, HR = 0,48; 95% CI: 0,42–0,57; w 3. roku OS: 55 vs. 46%; HR = 0,68; 95% CI: 0,59–0,79; p < 0,001). Ograniczeniem przedstawionej analizy jest jej retrospektywny charakter i różnorodność zastosowanych schematów HDT.

Radioterapia (Monika Rucińska)

Przedoperacyjna radioterapia u chorych na raka odbytnicy w II i III stopniu zaawansowania pozwala na zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego o ponad 50% i poprawę odsetka 5-letnich przeżyć. Obecnie stosuje się dwa schematy przedoperacyjnej radioterapii: kon-

wencjonalny (5–6 tygodni w połączeniu z chemioterapią 5-fluorouracylem) oraz tzw. skrócony (25 Gy podane w 5 frakcjach przez kolejnych 5 dni). Zaletą skróconego schematu, poza mniejszym obciążeniem dla chorych, jest również mniejszy koszt. Porównanie obu metod w grupie chorych z kliniczną cechą T3 nie wykazało różnic pomiędzy obiema metodami w odsetku nawrotów miejscowych i odległych, powikłań leczenia, a także w odniesieniu do PFS i OS (abst. 3509).

Przedoperacyjna radiochemioterapia u chorych na raka przełyku w II–III stopniu zaawansowania jest opcją leczniczą, którą można rozważyć u starannie dobranych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym bez poważnych chorób współistniejących. W związku z większym ryzykiem powikłań leczenie to może być podejmowane wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach mających duże doświadczenie w dziedzinie skojarzonego leczenia tego nowotworu. Metaanaliza badań z wykorzystaniem przedoperacyjnej radiochemioterapii wykazała zmniejszenie odsetka miejscowych nawrotów i poprawę w zakresie OS po 2 i 3 latach [26]. W badaniu FFC01 u chorych na raka przełyku w stopniu zaawansowania T1-3N0-1M0 zastosowanie przedoperacyjnej radiochemioterapii [dawka całkowita (Dc) = 45 Gy/25 w frakcjach; 2 cykle: 5-fluorouracyl 800 mg/m² 1.–4. dzień cyklu, cisplatyna 75 mg/m² w 1. lub 2. dniu] wiązało się z wyższym odsetkiem śmiertelności okołoperacyjnej i pogorszeniem OS (31,8 vs. 43,8 miesiąca, HR = 0,92; 95% CI: 0,63–1,34; p = 0,066) (abst. 4405), bez wpływu na odsetek wykonanych operacji R0. Z kolei inny schemat przedoperacyjnej radiochemioterapii w stopniu zaawansowania T2-3N0-1M0 u chorych na raka przełyku i złącza przełykowo-żołądkowego (Dc = 41,5 Gy w 23 frakcjach; paklitaksel 50 mg/m² i karboplatyna AUC = 2 mg/m² w 5 dawkach podanych co tydzień) pozwolił na zwiększenie odsetka operacji R0, w tym osiągniętych całkowitych patologicznych regresji i poprawę OS (49 vs. 26 miesięcy, p = 0,01) (abst. 4404).

Radioterapia stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych na raka piersi poddanych oszczędzającemu zabiegowi, bowiem zmniejsza ona znacząco ryzyko miejscowej wznowy i zgonu. Obszar napromieniania obejmuje całą pierś, z podaniem wyższej dawki na łóż po usuniętym guzie. Napromienianie wyłącznie łoży (PBI, *partial breast irradiation*) jest nadal postępowaniem doświadczalnym. Wczesne wyniki badania *Targeted Intraoperative Radiotherapy* (TARGIT) z wykorzystaniem pojedynczej śródoperacyjnej aplikacji w 2-letniej obserwacji pozwoliły na osiągnięcie rezultatów podobnych do uzyskiwanych przy standardowym postępowaniu (abst. LBA517). U około 15% chorych z wyższym ryzykiem wznowy (rak zrazikowy, zajęcie naczyń limfatycznych) TARGIT (celowana terapia śródoperacyjna) w miejsce standardowego „boostu” połączono z napromienia-

niem na obszar całej piersi. Tolerancja śródoperacyjnej radioterapii była zadowolająca i wiązała się z niższym odsetkiem powikłań. Do czasu uzyskania długoletnich wyników PBI należy jednak traktować jako doświadczalną metodę.

Radykalna radioterapia techniką konformalną (3D-CRT, *three-dimensional conformal radiation therapy*) powinna być standardową metodą leczenia raka stercza. Zalecana dawka całkowita w tej technice wynosi 70 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym po 2 Gy. Istnieją przesłanki, że podwyższenie dawki na napromieniany obszar prowadzi do poprawy wyników leczenia. U chorych w zaawansowaniu T2b-3N0M0, ze stężeniem antygenu swoistego dla prostaty (PSA, *prostate specific antigen*) powyżej 10 ng/ml i o umiarkowanej złośliwości (w skali Gleason \geq 6) nie wykazano przewagi podwyższenia dawki do 76 Gy podanej w 38 frakcjach nad radioterapią z użyciem niskiej dawki (46 Gy) w połączeniu z brachyterapią o wysokiej mocy dawki (HDR, *high dose rate*) — 16 Gy w 2 frakcjach (abst. 4633).

U chorych na płaskonabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi ze wskazaniami do pooperacyjnej radioterapii skrócenie leczenia do 5 tygodni (Dc = 66,5 Gy w 40 frakcjach) w porównaniu z 7 tygodniami przy konwencjonalnym frakcjonowaniu (Dc = 66 Gy w 33 frakcjach) nie wpłynęło na pogorszenie kontroli miejscowej oraz parametrów przeżycia (abst. 5508).

Wiek powyżej 65 lat jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na glejaki złośliwe (G III i IV). Korzyść ze standardowego operacyjnego leczenia w połączeniu z uzupełniającą radioterapią jest mniejsza i związana z wyższym ryzykiem powikłań niż u młodszych pacjentów. W badaniu NOA-08 próba zastąpienia w tej grupie chorych radioterapii podawaniem temozolomidu w wysokiej dawce nie przyniosła poprawy (mediana OS 245 vs. 293 dni; HR = 1,24; 95% CI: 0,94–1,63) (abst. LBA2001). Z kolei w innym badaniu korzyść z leczenia temozolomidem w dawce 200 mg/m² na dobę przez 5 dni w 6 cyklach co 28 dni, a także skróconej radioterapii (Dc = 34 Gy w 10 frakcjach) w porównaniu ze standardową radioterapią (Dc = 60 Gy) odnieśli chorzy w wieku powyżej 70 lat, natomiast nie zaobserwowano tych korzyści u osób w przedziale wiekowym 60–70 lat (abst. LBA2002). Wydaje się, że wyłączna standardowa radioterapia (Dc = 60 Gy w 30 frakcjach) jest suboprymalnym postępowaniem w grupie chorych zarówno powyżej 60, jak i powyżej 70 lat.

Uzupełniająca radioterapia po oszczędzającym leczeniu raka piersi u chorych w wieku powyżej 70 lat z obecnością korzystnych czynników rokowniczych, tj. T \leq 2 cm, N0, ER (+), poddanych uzupełniającej hormonoterapii tamoksyfenem, poza obniżeniem ryzyka wznowy miejscowej (2%, vs. 9%, p = 0,0001), nie poprawia wskaźników przeżycia. W ponad 10-letniej ob-

serwacji ryzyko zgonu związanego z rakiem w tej grupie chorych wyniosło zaledwie 7% (abst. 507).

Miscellanea (Rafał Dziadziuszko)

Stwardnienie guzowate jest uwarunkowaną genetycznie chorobą należącą do grupy fakomatoz, związaną z mutacją genów *TSC1* i *TSC2* i prowadzącą do aktywacji białka mTOR. W jej przebiegu u większości chorych występują zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. U około 6–14% chorych dochodzi do rozwoju podwyściółkowego gwiaździstego olbrzymiokomórkowego (SEGA, *subependymal giant cell astrocytoma*), który często prowadzi do wodogłowia. Inhibitor mTOR rapamycyna (syrolimus) jest antybiotykiem makrolidowym o immunosupresyjnym działaniu, stosowanym w przeszczepach narządowych. Obecnie pochodne rapamycyny — ewerolimus i temsyrolimus — znalazły zastosowanie w leczeniu raka nerki oraz kilku chorób nienowotworowych. Leczenie ewerolimusem chorych na SEGA pozwoliło na zmniejszenie objętości guzów, a także zmian skórnych typu *angiofibroma* i ponad 2-krotne obniżenie częstości napadów padaczkowych (abst. 2004). Badanie jest przykładem racjonalnego leczenia ukierunkowanego molekularnie wynikającego z poznania biologii nowotworu. Ewerolimus w terapii SEGA jest alternatywą leczenia operacyjnego, zwłaszcza u chorych z zagrażającym wodogłowiem.

U chorych na nawrotowe glejaki wielopostaciowe obiecującym lekiem wydaje się nowy inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów MET, VEGFR2 i RET o symbolu XL184 (abst. 2006). W badaniu II fazy u chorych nieotrzymujących wcześniej inhibitorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) odsetek odpowiedzi według kryteriów McDonald wyniósł około 30%, a mediana PFS — 16 tygodni. Ponadto leczenie pozwoliło na znaczące zmniejszenie dawek steroidów.

Porównanie oceny poważnych działań niepożądanych terapii celowanych w poszczególnych badaniach klinicznych III fazy w liczących się czasopismach i danych z charakterystyki produktów wykazało rozbieżność w informacji na temat występowania rzadkich zagrażających życiu toksyczności (abst. 6028). Oceniono 36 badań klinicznych z randomizacją z udziałem łącznie 15 499 chorych, w których badano leki ukierunkowane molekularnie, zarejestrowane przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w latach 2008 i 2009. Wydaje się, że toksyczność leków określona w okresie porejestracyjnym powinna być przedmiotem większej liczby prezentacji na zjazdach i w kolejnych publikacjach.

Jak zawsze szerokie omówienie wszystkich zagadnień przekracza ramy niniejszego sprawozdania, dlatego też warto zapoznać się z wirtualną wersją wykładów, dostępną na stronie www.poasco.pl.

Kończąc, autorka chciałaby również w imieniu wszystkich niepalących podziękować prof. Jassemowi i całej jego rodzinie od lat zaangażowanej w walkę z nałogiem palenia tytoniu w polskim społeczeństwie za wkład, jaki wnieśli w przygotowanie i końcowy sukces ustawy o całkowitym zakazie palenia w miejscach publicznych.

Kolejne spotkanie tradycyjnie odbędzie się za rok, w równie miłej atmosferze rozpoczynającego się lata. Już teraz warto zarezerwować termin X Jubileuszowego „Spotkania po ASCO” w Gdańsku — 1–2 lipca 2011.

Piśmiennictwo

1. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. i wsp. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1116–1127.
2. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
3. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. i wsp. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1705–1715.
4. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. i wsp. Human papilloma virus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 24–35.
5. Kelly K., Chansky K., Gaspar L.E. i wsp. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2450–2456.
6. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T. Gefitinib or carboplatin — paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
7. Karp D.D., Paz-Ares L.G., Novello S. i wsp. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody cp-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2516–2522.
8. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. i wsp. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4247–4253.
9. Soon Y.Y., Stockler M.R., Askie L.M., Boyer M.J. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2009; 20: 3277–3284.
10. Wolmark N., Yothers G., O'Connell M.J. i wsp. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 18S.
11. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 2008; 39: 1411–1419.
12. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. i wsp. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
13. Orr R.K. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival — a Bayesian meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 109–116.
14. Gnant M., Mlineritsch B., Schemper W. i wsp. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2009; 360: 679–691.
15. Braun S., Naume B. Circulating and disseminated tumor cells. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1623–1626.
16. Wiedswang G., Borgen E., Karesen R. i wsp. Detection of isolated

- tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3469–3478.
17. Janni W., Rack B., Schindlbeck C. i wsp. The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence. *Cancer* 2005; 103: 884–891.
 18. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
 19. Ogawa Y., Moriya T., Kato Y. i wsp. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004; 11: 267–275.
 20. Diaz L.K., Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: Current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv. Anat. Pathol.* 2005; 12: 10–19.
 21. Pecorelli S., Favali G., Gaducci A. i wsp. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the after-6 protocol 1. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4642–4648.
 22. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. i wsp. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2460–2465.
 23. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur. Urol.* 2005; 48: 189–201.
 24. Oliver R.T., Mason M.D., Mead G.M. i wsp. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 293–300.
 25. Warde P., Specht L., Horwich A. i wsp. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4448–4452.
 26. Kaklamanos I.G., Walter G.R., Ferry K. i wsp. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 754–761.

Renata Duchnowska

Adres do korespondencji:

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