

# „Spotkanie po ASCO 2009”, 3–4 lipca 2009 r., Gdynia

“Meeting after ASCO 2009”, 3–4 July 2009, Gdynia

## Wstęp

Prawdziwie letnia atmosfera towarzyszyła tegorocznemu „Spotkaniu po ASCO”, które odbyło się w dniach 3–4 lipca 2009 r. w Gdyni. Profesor Jacek Jassem i Zespół Kliniki Onkologii i Radioterapii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku oraz zaproszeni Wykładowcy jak zawsze nie zawiedli uczestników Spotkania. Dzięki ich wysiłkowi mogliśmy zapoznać się i przedyskutować najważniejsze doniesienia przedstawione podczas tegorocznej konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Zarówno waga prezentowanych doniesień, jak i świetna jakość przekazu sprawiają, że Spotkanie cieszy się od lat niesłabnącym zainteresowaniem w środowisku onkologicznym, a w kolejnej, tegorocznej już ósmej edycji wzięło udział aż 577 uczestników. Ciepło lipcowego słońca, gwar turystów licznie odwiedzających Trójmiasto w związku ze Światowym Złotem Żaglowców i koleżeńska atmosfera uzupełniły niepowtarzalny charakter „Spotkania u progu lata”.

Tegoroczny kongres ASCO odbył się w Orlando i wzięło w nim udział około 30 000 uczestników, w tym 62% spoza Stanów Zjednoczonych. Zaprezentowano 4039 prac, w tym 268 referatów, 2010 plakatów i 1761 doniesień jedynie w formie abstraktów. W konferencji uczestniczyło 191 osób z Polski, przedstawiono łącznie 18 prac, w tym jedną — z badawczej grupy prof. Lubiąskiego — w sesji ustnej.

W tym roku dzięki uprzejmości firmy GSK Commercial „Spotkanie po ASCO” jest dostępne w wersji wirtualnej na stronie [www.poasco.pl](http://www.poasco.pl). Niezależnie od tego, jak co roku, dzięki wsparciu firmy Novartis uczestnicy „Spotkania” otrzymają płytę CD zawierającą wszystkie wykłady.

## Raki regionu głowy i szyi (Monika Rucińska)

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) jest dosyć powszechne i dotyczy około 630 milionów ludzi. Wśród około 100 podtypów wirusa HPV: 16, 18, 31, 45 wiążą się z rozwojem nabłonkowych nowotworów szyjki macicy, pochwy, prącia oraz odbytu.

Zakażenie wirusem HPV, głównie podtypem 16, stwierdza się u 50–90% chorych na raka ustnej części gardła. Zakażenie to jest drugim po paleniu tytoniu czynnikiem etiologicznym tego nowotworu. Charakterystyka kliniczna chorych zakażonych wirusem HPV jest nieco odmienna w porównaniu z pozostałymi chorymi na raka ustnej części gardła. Są to pacjenci młodszy, z wyższym poziomem wykształcenia, swobodniejsi w sferze zachowań seksualnych, charakteryzujący się lepszym stanem ogólnym, spożywający mniej alkoholu i mniej narażeni na dym tytoniowy. Przedstawiona podczas ASCO analiza badań RTOG 0129 i TROG 02.02 wykazała, że rak gardła rozwijający się na podłożu zakażenia wirusem HPV charakteryzuje się także lepszym rokowaniem (tab. 1). Prawdopodobnie wiąże się to z inną biologią nowotworu i być może większą wrażliwością na radio- i chemioterapię. Narażenie na dym tytoniowy nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka ustnej części gardła w populacji z zakażeniem HPV, natomiast w znaczącym stopniu pogarsza rokowanie (abstr. 6001, 6003, 6004). Analizy te wskazują, że chorzy z zakażeniem HPV stanowią odrębną grupę, być może wymagającą odrębnego podejścia terapeutycznego, na przykład z udziałem leków modelujących odpowiedź immunologiczną. W dyskusji podkreślono

Tabela 1. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) jako czynnik rokowniczy w nowotworach ustnej części gardła

Table 1. Human papilloma virus (HPV) infection as risk factor of oropharynx cancers

Badanie	PFS (%) HPV(+) vs. HPV(-)	OS (2 lata) (%) HPV(+) vs. HPV(-)	p
RTOG 0129	71,8 vs. 50,4	87,9 vs. 65,8	< 0,001
TROG 02.02	86 vs. 75	94 vs. 77	0,007

PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolny od nawrotu; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia

dostępność i prostotę testu identyfikującego zakażenie HPV, aczkolwiek tymczasem badanie to ma jedynie rokownicze znaczenie. Wydaje się, że ochronny efekt szczepień przeciwko HPV, dotychczas stosowanych jedynie w profilaktyce raka szyjki macicy, mógłby również dotyczyć związanych z zakażeniem HPV nowotworów gardła i innych narządów.

Równoczesna chemioradioterapia (CRT, *chemoradiotherapy*) jest obecnie metodą z wyboru w oszczędzającym leczeniu chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane nowotwory regionu głowy i szyi. Jednocześnie dołączenie taksoidów do schematów indukcyjnej chemioterapii zawierającej cisplatynę pozwala uzyskać wyższy odsetek miejscowych odpowiedzi oraz poprawę parametrów przeżycia, a u chorych na raka krtani i gardła dolnego — również wydłużenie czasu do laryngektomii (tj. przeżycia z zachowanym narządem) [1]. Nadal jednak rola indukcyjnej chemioterapii poprzedzającej radioterapię jest przedmiotem kontrowersji. Kolejne badanie III fazy dotyczące tego zagadnienia (LAHNC; abstr. 6009), którego wyniki przedstawiono podczas ASCO 2009 nie rozstrzygnęło problemu. Porównano w nim standardową chemioradioterapię zawierającą cisplatynę z 5-fluorouracyłem (schemat PF) z dwoma schematami, w których w postępowaniu indukcyjnym zastosowano schemat PF lub TPF (PF z docetakselem). Łączna analiza dwóch grup leczonych z zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii poprzedzającej standardową chemioradioterapię wykazała znamienne wydłużenie czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*): 12,5 vs. 5 miesięcy [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,57, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,45–0,74,  $p < 0,0001$ ] oraz wyższy odsetek miejscowej kontroli 61,5 vs. 44,5%. W dyskusji podkreślono toksyczność leczenia i związaną z nią śmiertelność. Około 30% chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię nie ukończyło leczenia.

Wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi uzyskano także w badaniu TREMPIN, obejmującym chorych na miejscowo zaawansowanego raka krtani i dolnego gardła otrzymujących indukcyjną chemioterapię według schematu TPF, a następnie przydzielanych losowo do grupy leczonej radiochemioterapią lub radioterapią z przeciwciałem monoklonalnym cetuksymabem. Skojarzenie radioterapii z przeciwciałem monoklonalnym cetuksymabem pozwoliło na osiągnięcie wyników podobnych do odnotowanych po zastosowaniu radiochemioterapii w odniesieniu do zachowania krtani, przy mniejszej toksyczności (abstr. 6010).

W tym kontekście istotnym zagadnieniem pozostaje wyodrębnienie czynników predykcyjnych w kwalifikacji do leczenia cetuksymabem. W jednym z najważniejszych badań w nowotworach głowy i szyi — EXTREME — uzyskano wydłużenie mediany cza-

su przeżycia o niemal 3 miesiące pod wpływem dodania cetuksymabu do chemioterapii [2]. Istniały przesłanki, że korzyści z leczenia cetuksymabem u chorych na nowotwory nabłonkowe głowy i szyi wiążą się z wysokim odsetkiem (około 80%) ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w tych guzach. Retrospektywna analiza liczby kopii genu EGFR metodą fluorescencyjnej hybridyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w badaniu EXTREME nie potwierdziła jednak predykcyjnej wartości tej cechy dla odpowiedzi na leczenie cetuksymabem (abstr. 6005).

Kserostomia, czyli uczucie suchości w jamie ustnej w wyniku uszkodzenia ślinianek, jest najczęstszym późnym powikłaniem napromieniania nowotworów głowy i szyi. Utrudnia ona mówienie, połykanie, nasila próchnicę i w konsekwencji znacznie pogarsza jakość życia chorych. Nowe techniki radioterapii, w tym zwłaszcza napromienianie z modulacją mocy dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) pozwalają znacznie ograniczyć dawkę promieniowania w obrębie zdrowych tkanek. W badaniu PARSPORT wykazano, że technika IMRT z oszczędzeniem ślinianek (tzw. *parotid sparing IMRT*) pozwala u chorych na nowotwory środkowej i dolnej części gardła na znamienne zmniejszenie nasilenia kserostomii. Ograniczenie dawki dla przeciwległej ślinianki do 26–27 Gy pozwala na zachowanie jej czynności bez pogorszenia miejscowej kontroli i czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). Wydaje się, że technika IMRT w porównaniu z 3D, przy podobnej skuteczności i tolerancji leczenia, pozwala na zmniejszenie ryzyka kserostomii u około 50% leczonych chorych (abstr. 6038), aczkolwiek, co podkreślono w dyskusji, czas obserwacji w przedstawionych badaniach był względnie krótki (około 18 miesięcy) i potwierdzenie wyników wymaga dłuższej obserwacji.

Niedokrwistość jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem ryzyka u chorych na raka głowy i szyi. Przetoczenie masy erytrocytarnej lub zastosowanie preparatów rekombinowanej erytropoetyny pozwala uzyskać przejściową poprawę parametrów morfologicznych, ale równocześnie może się wiązać z pogorszeniem wskaźników przeżycia [3]. Wobec wyników badań sugerujących niekorzystny wpływ rekombinowanej erytropoetyny na czas przeżycia chorych na nowotwory zarówno Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), jak i Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) znacznie ograniczyły wskazania do jej stosowania. Zaprezentowane podczas ASCO 2009 wyniki badania DAHANCA 10 (abstr. 6007) potwierdziły wcześniejsze obserwacje. Leczenie darbepoetyną alfa (Aranesp®) chorych na nowotwory głowy i szyi otrzymujących radioterapię wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem wznowy miejscowej, krótszym

czasem do progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz OS w związku z progresją nowotworu. W badaniu tym wzrost stężenia hemoglobiny pod wpływem darbapoetyny uzyskano u 81% chorych, natomiast powikłania związane z zakrzepicą wystąpiły u 3% i nie miały wpływu na pogorszenie OS. Wyniki badania DAHANCA 10, obok opublikowanej w czasopiśmie *Lancet* metaanalizy 53 badań dotyczących leczenia chorych na nowotwory preparatami pobudzającymi erytropoezę [4], jednoznacznie wskazują, że leki z tej grupy u chorych na guzy lite pogarszają wyniki leczenia i zwiększają ryzyko zgonu.

## Rak płuca (Maciej Krzakowski)

Coraz częściej porusza się temat hormonalnych uwarunkowań raka płuca. W kilku badaniach wykazano, że zarówno w komórkach raka płuca, jak i w zdrowym mięszu płucnym stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych oraz ich ligandów, czyli hormonów (tab. 2). W odniesieniu do ogółu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) płeć żeńska wiąże się z lepszym rokowaniem. Jednocześnie wśród kobiet chorych na NDRP niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są stan przedmenopauzalny, stosowanie w okresie menopauzy hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz silna ekspresja w komórkach guza enzymu związanego z syntezą estrogenów — aromatazy [5–7]. Przedstawiona podczas ASCO analiza badania *Women's Health Initiative* wykazała, że w czasie 4-letniej obserwacji HTZ wiązała się ze zwiększeniem ryzyka zgonu u chorych na NDRP (HR = 1,59, 95% CI: 1,03–2,46, p = 0,04; abstr. 1500), zwłaszcza u kobiet palących tytoń. Hormonalne uwarunkowania NDRP są bardzo ciekawym zagadnieniem i przedmiotem zainteresowania wielu badawczych grup.

Pooperacyjna chemioterapia jest obecnie standardowym postępowaniem u chorych na NDRP w II i III stopniu zaawansowania, których stan sprawności jest

dobry. Metoda ta pozwala uzyskać zwiększenie wskaźnika 5-letnich przeżyć o 4–15%. Przedstawiona podczas kongresu ASCO aktualizacja wyników badania JBR.10 (abstr. 7601) z medianą czasu obserwacji przekraczającą 9 lat wykazała utrzymujące się znamienne wydłużenie czasu wolnego od nawrotu oraz OS (HR = 0,78, 95% CI: 0,61–0,93, p = 0,04; bezwzględna różnica 11%) przy podobnym ryzyku zgonu z powodu innych nowotworów oraz przyczyn niezwiązanych z rakiem. Korzyść z uzupełniającej chemioterapii dotyczyła chorych w II stopniu zaawansowania (HR = 0,60, 95% CI: 0,59–0,92, p = 0,01), a w odniesieniu do stopnia IB — podgrupy chorych z pierwotnym guzem o średnicy co najmniej 4 cm. Pozytywne późne wyniki badania JBR.10, w przeciwieństwie do przedstawionych podczas zeszłorocznego kongresu ASCO późnych wyników badania IALT, pozwalają mieć nadzieję, że chorzy odnoszą korzyść z tego niełatwego do przeprowadzenia, uzupełniającego leczenia. W badaniu IALT wcześniej wykazano niekorzystny wpływ ekspresji ERCC1, białka uczestniczącego w naprawie uszkodzeń DNA, na skuteczność uzupełniającej chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Poszukiwanie biomarkerów odpowiedzi na chemioterapię w ramach retrospektywnej analizy badania IALT, tak zwane IALT-BIO wykazało negatywny wpływ na wyniki leczenia ekspresji kolejnego białka z grupy naprawy uszkodzeń DNA — MSH2 (abstr. 7502). Łączna analiza obu biomarkerów pozwala na zwiększenie ich predykcyjnej wartości (HR = 0,65, 95% CI: 0,47–0,91, p = 0,01).

W kolejnym badaniu dotyczącym roli przedoperacyjnej chemioterapii (NATCH; abstr. 7500) nie wykazano korzyści z tej metody w porównaniu z obecnymi standardami postępowania. Przy lepszej tolerancji przedoperacyjnej chemioterapii nie wykazano jej wpływu na odsetek resekcyjności oraz OS. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje między innymi z pośredniego porównania przed- i pooperacyjnej chemioterapii w NDRP na podstawie systematycznego przeglądu badań z losowym doбором chorych (ASCO 2008; abstr.

Tabela 2. Cechy wskazujące na hormonalne uwarunkowanie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Table 2. Indicators of hormone-related non small cell lung cancer (NSCLC)

Czynnik	Komórki NDRP K	Komórki NDRP M	Aktywność
ER (ER $\beta$ > ER $\alpha$ )	+	+	+
PgR (protekcynny efekt)	+	+	+
Obecność enzymu związanego z syntezą hormonów płciowych (aromatazy)	+	+	+
	Komórki podścieliska		
Obecność hormonów płciowych ( $\beta$ -estradiolu)	+	+	+
Egzogenny wpływ hormonów na NDRP	+	+	+

ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; PgR (*progesterone receptor*) — receptor progesteronowy

7546), w którym nie wykazano różnic pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,96, 95% CI: 0,74–1,26) i OS (HR = 0,99, 95% CI: 0,81–1,21).

W leczeniu rozsiażonego NDRP standardem postępowania są 3–4 kursy chemioterapii opartej na pochodnych cisplatyny. W badaniu CECOG-JMEN chorych, u których uzyskano odpowiedź po 4 kursach standardowej chemioterapii, przydzielano losowo do obserwacji lub konsolidującego leczenia pemetrekselem, prowadzonym aż do progresji choroby (abstr. 8000). Podawanie pemetreksedu, przy akceptowalnej, ale zaznaczonej toksyczności, pozwoliło na wydłużenie PFS o 2 miesiące oraz OS o 3 miesiące (HR = 0,6, 95% CI: 0,49–0,73,  $p < 0,00001$  i HR = 0,79, 95% CI: 0,65–0,95,  $p < 0,012$ ). Korzystny efekt dotyczył w szczególności chorych na niepłaskonabłonkowego raka (HR = 0,70, 95% CI: 0,56–0,88,  $p = 0,002$ ), co potwierdza wcześniejsze doniesienia wskazujące na szczególną wrażliwość tych postaci na pemetrekse [8]. Różnica w zakresie wrażliwości na pemetrekse poszczególnych podtypów niedrobnokomórkowego raka płuca jest najpewniej wynikiem wyższej ekspresji syntazy tymidylanowej — głównego enzymu hamowanego przez ten lek — u chorych na raka płaskonabłonkowego w porównaniu z gruczolakorakiem [9]. Z kolei w badaniu SATURN (abstr. 8001) leczenie konsolidujące drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — erlotynibem — po podaniu 4 kursów chemioterapii pozwoliło uzyskać wydłużenie PFS (HR = 0,71, 95% CI: 0,62–0,82,  $p < 0,0001$ ) oraz OS (wyniki dotyczące OS przedstawiono kilka miesięcy później — podczas Światowej Konferencji na temat Raka Płuca w San Francisco). Efekt erlotynibu był najbardziej spektakularny u chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* (HR dla PFS = 0,10, 95% CI: 0,04–0,25,  $p < 0,0001$ ). Podobne wyniki w odniesieniu do PFS osiągnięto również dla gefitynibu w japońskim badaniu przedstawionym podczas ASCO 2008 (abstr. 8012). W innym badaniu (ATLAS), w którym w grupie kontrolnej oprócz chemioterapii zastosowano bewacyzumab (abstr. 8002), również stwierdzono niewielką, ale znamienne korzyść z podtrzymującego leczenia erlotynibem (mediana PFS 4,8 vs. 3,7 miesięcy; HR = 0,722, 95% CI: 0,592–0,881,  $p = 0,0012$ ). Analiza badań dotyczących podtrzymującego leczenia (CECOG-JMEN — pemetrekse; SATURN, ATLAS — erlotynib, badanie japońskie — gefitynib) wskazuje, że zastosowanie konsolidującej chemioterapii lub TKI umożliwia uzyskanie poprawy wskaźników przeżycia przy akceptowalnej toksyczności leczenia, ale nie do końca poznany wpływ na jakość życia. Nieznany jest również wpływ takiego postępowania na efekt leczenia drugiej linii w przypadku progresji choroby. Korzystnym czynnikiem predykcijnym dla leczenia pemetrekselem w badaniu CECOG-JMEN był gruczolowy typ raka, a w badaniu SATURN — mutacja genu

*EGFR*, natomiast w badaniu ATLAS nie określono dotychczas czynników predykcyjnych. Konieczne jest zatem poszukiwanie dodatkowych wskaźników molekularnych związanych z korzyścią z wydłużonego leczenia.

Analizę biomarkerów o potencjalnej predykcyjnej wartości w terapii anti-EGFR-TKI, poza wspomnianym powyżej badaniem SATURN, przeprowadzono w dwóch kolejnych badaniach z losowym doбором chorych: IPASS (abstr. 8006) i COLORADO (abstr. 8026). Wyniki obu badań potwierdziły znamienne predykcijną wartość mutacji genu *EGFR* dla odpowiedzi na leczenie TKI. W świetle przedstawionych wyników potrzebą chwili jest stworzenie w Polsce sieci referencyjnych ośrodków wykonujących podstawowe badania molekularne w NDRP, obejmujących ocenę amplifikacji genu *EGFR* metodą FISH, obecności mutacji genów *EGFR* i *KRAS* oraz — co istotne — zabezpieczenie refundacji tych testów ze środków NFZ. Wymienione czynniki nie mają predykcyjnej wartości w leczeniu anti-EGFR przy zastosowaniu monoklonalnego przeciwciała — cetuksymabu. Potwierdziła to retrospektywna analiza zarówno badania FLEX, jak i BMS-099. W badaniu FLEX (abstr. 8007) wydłużenie OS wiązało się natomiast z pojawieniem się wysypki po I kursie leczenia (HR = 0,631, 95% CI: 0,515–0,774,  $p < 0,001$ ).

W leczeniu II linii zaawansowanego NDRP nadal standardem u wybranych chorych pozostaje monoterapia docetakselem lub pemetrekselem. Przedstawiona podczas ASCO metaanaliza 4 badań z losowym doбором chorych porównująca leczenie docetakselem z gefitynibem (abstr. 8011) wykazała porównywalną skuteczność obu metod leczenia, przy znamienne lepszej tolerancji gefitynibu. Doniesienie to wskazuje, że u chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* pierwszorazowe leczenie gefitynibem lub erlotynibem wydaje się obiecującą opcją terapeutyczną.

## Nowotwory przewodu pokarmowego (Marzena Welnicka-Jaśkiewicz)

W ostatnich 15 latach w większości rozwiniętych krajów świata notuje się zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka żołądka. W populacji azjatyckiej, cechującej się wysokim ryzykiem zachorowania, wprowadzenie badań przesiewowych przyczyniło się do wcześniejszego rozpoznawania choroby, umożliwiające zastosowanie radykalnego postępowania. Zmieniła się również typowa lokalizacja zmian, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Coraz częściej obejmuje ona okolicę połączenia przełykowo-żołądkowego, gdzie także częściej występuje rozlany typ raka żołądka. Paradoksalnie również w tej lokali-

zacji częściej niż w dystalnej stwierdza się zaburzenia molekularne genu *HER2* (zarówno nadekspresję receptora, jak i amplifikację genu) — odpowiednio 35% i 20%, chociaż zjawisko to dotyczy częściej typu jelitowego niż rozlanego raka (odpowiednio 32% i 6%) [10, 11]. Połączenie trastuzumabu z referencyjnym schematem zawierającym 5-fluorouracyl lub kapecytabinę w połączeniu z cisplatyną u chorych na zaawansowanego raka żołądka z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2* (badanie ToGA) pozwoliło na wydłużenie mediany PFS w grupie otrzymujących trastuzumab o 1,2 miesiąca (HR = 0,71, 95% CI: 0,59–0,85, p = 0,0002) i OS o 2,7 miesiący (HR = 0,74, 95% CI: 0,6–0,91, p = 0,0046; abstr. LBA4509). Towarzyszył temu wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (47,3% vs. 34,5%, p = 0,0017). Tolerancja skojarzonego leczenia była dobra, bez wzrostu kardiologicznych powikłań. W oczekiwaniu na ostateczną publikację wyników badania ToGA należy zwrócić uwagę na konieczność standaryzacji histopatologicznych metod stosowanych w kwalifikacji do leczenia trastuzumabem w raku żołądka (abstr. 4556).

U chorych na raka żołądka z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w zależności od radykalności przeprowadzonego zabiegu operacyjnego w leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię lub chemioradioterapię. Rola indukcyjnego leczenia w II i III stopniu klinicznego zaawansowania była przedmiotem badania EORTC 40954 (abstr. 4510), gdzie w badanej grupie zabieg operacyjny poprzedzało zastosowanie 2 cykli chemioterapii PLF. Nie wykazano korzyści z indukcyjnego leczenia; podobny był odsetek wykonanych resekcji i powikłań oraz OS. Ponadto indukcyjną chemioterapię ukończyło zaledwie 63% chorych. Niewątpliwie słabą stroną badania jest zbyt mała grupa włączonych chorych, co nie pozwala jednoznacznie określić wartości tego schematu postępowania.

Standardem postępowania w resekcyjnym raku trzustki jest zabieg operacyjny. Zalecenia odnośnie uzupełniającego leczenia są sprzeczne. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań u chorych z cechą R0 i R1 sugerują korzyść z uzupełniającej chemioradioterapii i chemioterapii (tab. 3). W praktyce postępowanie takie nadal nie jest jednak przyjętym standardem. Wobec braku czynników predykcyjnych trudne jest wyodrębnienie grupy chorych, która odniosłaby rzeczywistą korzyść kliniczną z uzupełniającego leczenia, nie jest również znany optymalny schemat leczenia. Problemu nie rozstrzygnęło również przedstawione podczas ASCO badanie ESCAP-3, w którym porównano dwa schematy uzupełniającej chemioterapii: 5-fluorouracyl i leukoworynę vs. monoterapię gemcytabiną. Skuteczność obu schematów była podobna, natomiast zgodnie z oczekiwaniami różniły się one profilem toksyczności.

W stadium uogólnienia raka trzustki postępowanie zależy od stanu ogólnego chorego i towarzyszących objawów. Lekiem o udokumentowanej aktywności jest gemcytabina, aczkolwiek odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi zaledwie 5–10%, a mediana OS 5–6 miesięcy. Wyniki leczenia gemcytabiną w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi oraz molekularnie ukierunkowanymi są sprzeczne. Jednym z zarejestrowanych schematów systemowego leczenia skojarzonego jest połączenie gemcytabiny z inhibitorem kinazy tyrozynowej — erlotynibem, który jednak wydłuża medianę czasu przeżycia zaledwie o około 10 dni [12]. Równocześnie retrospektywna analiza wyników tego badania nie pozwoliła na ustalenie czynników predykcyjnych związanych z odpowiedzią na leczenie, które mogłyby być wykorzystane w praktyce klinicznej. Wykazano jednak, że obecność mutacji *K-ras* wiązała się z lepszym, a zaburzenia genu *EGFR* — z gorszym rokowaniem [13]. Natomiast w badaniu AViTA (abstr. 4532) wykazano,

**Tabela 3. Ważniejsze badania dotyczące uzupełniającego leczenia raka trzustki**

**Table 3. Pancreatic cancer and its complementary treatment — more important clinical studies**

Badanie	Badany schemat	Przeżycie
ESPAC-1	Radioterapia (split) i bolus 5-FU Chemioterapia 5-FU z leukoworyną Chemioradioterapia i następnie chemioterapia	Badanie nieocenalne; suboptymalna Rtg i Chth
CONKO-001	Chemioterapia gemcytabiną	Mediana 22,6 mies. vs. 20,2 mies. (NS) 3-letnie przeżycie: 36,3% vs. 19,5% (p = 0,005)
TOG 1	Gem-FURT-Gem vs. FU-FURT-FU	Mediana 20,5 mies. vs. 16,5 mies. 3-letnie przeżycie: 31% vs. 22% (p = 0,09)
ESPAC-3	FU/FUFA vs. Gem vs. obserwacja	Mediana 23 mies. vs. 23,6 mies. (NS)

Gem — gemcytabina; FURT — radioterapia w połączeniu z 5-fluorouracylem (1tylko raki głowy trzustki); 5-FU — 5-fluorouracyl; FUFA — 5-fluorouracyl z leukoworyną; NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie

że wydłużenie OS pod wpływem leczenia erlotynibem w raku trzustki wiązało się z obecnością typowych dla tego leku zmian skórnych ( $G \geq 1$  vs.  $G_0$ ; HR = 0,54, 95% CI: 0,44–0,65,  $p < 0,0001$ ). Trądzik pojawiający się wcześniej — bo już w pierwszych dwóch tygodniach leczenia erlotynibem — można tymczasem przyjąć za zapowiedź korzyści związanej z leczeniem. W badaniu GIP1 (abstr. 4504) skojarzenie gemcytabiny z cispłatyną nie wpłynęło na wydłużenie OS (mediana 8,3 vs. 7,2 miesiący), natomiast większe było nasilenie działań niepożądanych.

W leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych schematem systemowego leczenia pozwalającym na uzyskanie odpowiedzi w granicach 30–50% jest połączenie gemcytabiny z cispłatyną (GP). W badaniu ABC (abstr. 4503) dołączenie cispłatyny do standardowej monoterapii gemcytabiną pozwoliło na wydłużenie OS (mediana 11,7 vs. 8,3 miesiący; HR = 0,07, 95% CI: 0,54–0,89),  $p = 0,002$ , przy akceptowalnej toksyczności leczenia. Wyniki badania ABC sugerują zatem względną skuteczność schematu GP w tym szczególnie źle rokującym nowotworze.

U chorych na raka trzustki istnieje wysokie ryzyko zakrzepicy, która jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W przedklinicznych badaniach wykazano, że niskocząsteczkowe preparaty heparyny hamują inwazję komórek nowotworowych, jak również proliferację komórek śródbłonka. U chorych stosujących długotrwale niskocząsteczkowe preparaty heparyny, w tym również u chorych na nowotwory, stwierdzono zmniejszenie umieralności [14, 15]. W badaniu CONCO-004 (abstr. 4506) dołączenie enoksaparyny do standardowej chemioterapii pozwoliło na obniżenie odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych przy podobnym odsetku incydentów krwawień, natomiast nie wpłynęło na poprawę parametrów przeżycia. Profilaktyka przeciw-

zakrzepowa nie jest tymczasem standardowym postępowaniem w leczeniu raka trzustki.

Kolejne zaburzenie genetyczne w raku jelita grubego — uszkodzenie systemu naprawy genów (dMMR, *deficient mismatch repair*) — dotyczy około 15% sporadycznych raków okrężnicy. W wyniku tych mutacji powstaje fenotyp określany jako niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *microsatellite instability*). Zjawisko to występuje częściej u kobiet, jest częstsze w guzach zlokalizowanych prawostronnie i o niższym stopniu zaawansowania. Doniesienia dotyczące rokowniczej i predykcyjnej roli MSI są sprzeczne [16–20] (tab. 4). W przedstawionej podczas ASCO 2008 metaanalizie badań dotyczących uzupełniającej chemioterapii zawierającej 5-fluorouracyl u chorych na raka jelita grubego w II i III stopniu zaawansowania klinicznego, w podgrupie w II stopniu zaawansowania chemioterapia u chorych z cechą dMMR wiązała się wręcz z niewielką tendencją do krótszego czasu do nawrotu i czasu przeżycia [19]. Z kolei niedawno opublikowane wyniki badania CALGB 8903 wykazały, że wysoka (MSI-H, *MSI high*) może wiązać się z wrażliwością na irynotekan [20]. Przedstawione podczas ASCO wyniki badania EORTC PETACC-3 (abstr. 4001) potwierdziły rokowniczą wartość MSI zarówno w odniesieniu do OS, jak i PFS, szczególnie w II stopniu zaawansowania. W badaniu PETACC3 niestabilność mikrosatelitarna okazała się istotnym czynnikiem predykcyjnym dla odpowiedzi na chemioterapię 5-FU (HR = 0,50,  $p = 0,0077$ ), natomiast nie potwierdzono jej wartości w odniesieniu do leczenia irynotekaniem.

Nadal kontrowersyjna jest rola uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania. W tej sytuacji istotnym osiągnięciem jest opracowanie w tej grupie chorych 7-genowe-

**Tabela 4. Wartość predykcyjna niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) dla stosowanych schematów chemioterapii u chorych na raka jelita grubego w II i III stopniu klinicznego zaawansowania**

**Table 4. Predictive value of microsatellite instability (MSI) for advanced chemotherapy schemes in patients with II and III stage colorectal cancer**

Lek badany	Autorzy	Liczba chorych	Stopień zaawansowania	Korzyść u chorych z MSI-H
5-FU	Elsaleh i wsp. [16]	266	III	Tak
	Ribic i wsp. [17]	570	II i III	Nie
	Kim i wsp. [18]	542	II i III	Bez wpływu
	Sargent i wsp. [19]	1000	II i III	Nie
IRI	Bertagnolli i wsp. [20]	702	III	Tak
5-FU lub 5-FU/IRI	Tejpar i wsp. (ASCO 2009)	1254	II i III	Tak Nie

5-FU — 5-fluorouracyl; IRI — irynotekan; MSI-H (*high microsatellite instability*) — wysoka niestabilność mikrosatelitarna

**Tabela 5. Współczynnik ryzyka nawrotu (RS) dla chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania (ocena n = 711 chorych, dla grupy wysokiego i niskiego ryzyka HR = 1,47, p = 0,046). Analiza badania QUASAR**

**Table 5. Recurrence risk (RS) cofactor in patients with II stage colon cancer (n = 711 patients, for high and low risk HR = 1.74, p = 0.046). QUASAR study analysis**

Kategoria	RS (0–100)	Udział chorych
Niskie ryzyko	< 30	44%
Pośrednie ryzyko	30–40	21%
Wysokie ryzyko	≥ 41	25%

go profilu rokowniczego (abstr. 4000). Przy zastosowaniu techniki łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real time polymerase chain reaction*) wyodrębniono 7 genów związanych z nawrotem oraz 6 genów związanych z odpowiedzią na leczenie 5-FU (przy przyjęciu 5 genów referencyjnych). Pozwoliło to na skonstruowanie współczynnika ryzyka nawrotu (RS, *recurrence score*) (tab. 5). Podobnie jak w raku piersi u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania współczynnik ryzyka nawrotu jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, a jego połączenie z cechą T i oceną MSI może stworzyć możliwość większej indywidualizacji leczenia.

Duże zainteresowanie podczas tegorocznego ASCO wzbudziły wyniki badania NSABPC-08 (LBA 4). W badaniu tym do uzupełniającej chemioterapii FOLFOX6 u chorych w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego w badanej grupie dołączono monoklonalne przeciwciało — bewacyzumab — w dawce 5 mg/kg przez 12 miesięcy. W czasie obserwacji o medianie wynoszącej 36 miesięcy nie stwierdzono korzyści związanej z podawaniem bewacyzumabu zarówno u chorych w II, jak i w III stopniu zaawansowania. Udział chorych bez progresji nowotworu w grupie badanej i otrzymujących wyłącznie chemioterapię wynosił odpowiednio 77,4% oraz 75,5% (HR = 0,89, p = 0,15). Leczenie bewacyzumabem wiązało się ze znaczącym nasileniem niepożądanych objawów: nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, bólu i powikłań gojenia ran. Co ciekawe, korzystny efekt związany z podawaniem bewacyzumabu obserwowany w pierwszym roku obserwacji zniknął w kolejnych latach. Prawdopodobnie wiąże się to z adaptacją komórek nowotworowych i zwiększeniem agresywności ich fenotypu [21]. Jednocześnie jednak, co podkreślono w dyskusji, zakończenie rocznego leczenia bewacyzumabem nie spowodowało dramatycznego pogorszenia wyników. Tym samym nie potwierdzono wcześniejszych obaw sugeru-

jących możliwość nasilonej progresji w momencie przewodzenia antyangiogennej terapii [21–23].

U chorych w stadium uogólnienia raka jelita grubego bez objawów ze strony przewodu pokarmowego kontrowersyjnym zagadnieniem jest celowość resekcji pierwotnego ogniska nowotworu przed rozpoczęciem systemowego leczenia. W retrospektywnej analizie wykazano, że jedynie u 11% chorych, u których nie występowały objawy, konieczna była interwencja chirurgiczna podczas systemowego leczenia z powodu niedrożności lub perforacji (abstr. CRA4030). Odroczenie zabiegu operacyjnego w tej grupie chorych do momentu pojawienia się dolegliwości może poprawić ich jakość życia.

W miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy dołączenie oksaliplatyny do schematu indukcyjnej chemioterapii zawierającej 5-FU lub kapecytabinę nie poprawiło wyników leczenia (abstr. 4007 i 4008). Wydaje się, że oksaliplatyna nie ma właściwości radiouczulających, natomiast powoduje ona nasilenie niepożądanych objawów, między innymi biegunek. Podobnie nie ma podstaw do zmiany dotychczasowego postępowania w leczeniu raka odbytu. Próba zastąpienia stosowanej dotychczas mitomycyny cisplatyną nie przyniosła oczekiwanych korzyści (abstr. 4009).

## Rak piersi (Jacek Jassem)

Spośród wielu zagadnień dotyczących raka piersi omówiono dwa: nowe leki ukierunkowane molekularnie u chorych w stadium rozsiewu oraz indywidualizację systemowego leczenia uzupełniającego.

Duże zainteresowanie podczas ASCO wzbudziły wyniki dwóch badań z użyciem nowej grupy leków — inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy). Polimeraza poli(ADP-rybozy) jest kluczowym regulatorem naprawy uszkodzeń DNA polegających na wycięciu zasad (BER, *base-excision repair*). Upośledzeniem mechanizmów naprawczych DNA u chorych z mutacją genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2* sprawia, że nosicielki tych mutacji są szczególnie wrażliwe na pochodne platyny, które indukują krzyżowe wiązania DNA. Podtyp raka tak zwanego „potrójnie ujemnego” (*triple negative*), do którego najczęściej należą nosicielki mutacji genu *BRCA*, charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i wysokim ryzykiem uogólnienia choroby. Równocześnie raki te są bardzo wrażliwe na leki uszkadzające DNA i wykazują wysoką ekspresję PARP. Zablockowanie polimerazy poli(ADP-rybozy) wydaje się być obiecującą opcją leczenia. W badaniu przedstawionym podczas sesji plenarnej u chorych na rozsianego raka typu *triple negative* do schematu zawierającego gemcytabinę z karboplatyną w badanej grupie dołączono niskocząsteczkowy, stosowany dożylnie inhibitor PARP

o symbolu BSI-201 (abstr. 3). W grupie otrzymującej BSI-201 uzyskano wydłużenie mediany PFS o 3,3 miesiąca i OS o 5,7 miesiąca (odpowiednio HR = 0,342, 95% CI: 0,200–0,584,  $p < 0,0001$  i HR = 0,348, 95% CI: 0,189–0,649,  $p = 0,0005$ ), a także potrojenie udziału obiektywnych odpowiedzi (48 vs. 16%;  $p = 0,002$ ). Leczenie BSI-201 nie zwiększało istotnie toksyczności związanej ze schematem gemcytabina/karboplatyna. W drugim badaniu II fazy oceniono skuteczność i tolerancję doustnego inhibitora PARP — olaparibu w drugiej lub kolejnej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi będących nosicielkami mutacji genu *BRCA1* lub *BRCA2* (abstr. CRA501). Pod wpływem leku podawanego w dobowej dawce  $2 \times 400$  mg, przy dobrej tolerancji, uzyskano wysoki udział obiektywnych odpowiedzi (41%) oraz medianę PFS wynoszącą 5,7 miesiąca (95% CI: 4,6–7,4 miesiąca). Wyniki obu tych badań są bardzo obiecujące, chociaż nie stanowią jeszcze podstawy do zmiany standardów postępowania.

Podczas sesji naukowej (*Clinical Science Symposium*) przedstawiono polską pracę zrealizowaną przy współpracy z kanadyjskim ośrodkiem, dotyczącą roli cisplatyny podawanej w leczeniu indukcyjnym u nosicieli mutacji genu *BRCA1* (abstr. 502). Od lat zespół Profesora Jana Lubińskiego ze Szczecina, we współpracy z licznymi onkologicznymi ośrodkami w kraju, bada w polskiej populacji występowanie mutacji genu *BRCA*. Wstępne wyniki przedstawionej pracy opublikowano w tym roku na łamach *Breast Cancer Research and Treatment* [24]. Pod wpływem chemioterapii cisplatyną u wszystkich chorych uzyskano obiektywną odpowiedź, co wydaje się potwierdzać wcześniejsze doniesienia dotyczące wrażliwości na pochodne platyny w tej grupie chorych. Doniesienia na temat roli związków platyny u nosicieli mutacji genu *BRCA* są jednak sprzeczne [25–27]. Należy także pamiętać, że klinicznym celem indukcyjnego leczenia jest ułatwienie chirurgicznego zabiegu i stworzenie możliwości zachowa-

nia piersi. Nosicielstwo mutacji genu *BRCA* jest względnym przeciwwskazaniem do oszczędzającego leczenia raka piersi, a zalecanym postępowaniem jest w tej grupie obustronna mastektomia.

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2 po wcześniejszym leczeniu anty-HER2 pojawiły się kolejne obiecujące możliwości. Połączenie trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym hamującym powstawanie mikrotubul u chorych, które wcześniej otrzymywały trastuzumab lub trastuzumab i lapatynib, pozwoliło na uzyskanie około 25-procentowej odpowiedzi (abstr. 1017). Podobny odsetek odpowiedzi uzyskano pod wpływem kontynuacji leczenia trastuzumabem po progresji w połączeniu z niskocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych szlaku HER — neratynibem (HKI-272; abstr. 1004). Głównym niepożądanym objawem leczenia neratynibem była nasilona biegunka. W innym badaniu kliniczną korzyść z trastuzumabu w połączeniu z nowym monoklonalnym przeciwciałem anty-HER2 — pertuzumabem — uzyskano u połowy leczonych chorych (abstr. 1022). Podobny efekt dotyczył niskocząsteczkowego inhibitora HER1 i HER2 o symbolu BIBW 2992 (abstr. 1023). Wyniki tych badań stwarzają nadzieję na poprawę dotychczasowych wyników leczenia w tej grupie chorych.

Celem badania RIBBON-1 była ocena skuteczności leczenia bewacyzumabem w połączeniu z najczęściej stosowanymi w zaawansowanym raku piersi schematami chemioterapii zawierającymi taksoidy, antracykliny lub kapecytabinę (abstr. 1005). Dodanie bewacyzumabu, niezależnie od stosowanego schematu chemioterapii, wiązało się ze zwiększonym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużeniem PFS, jednak bez wpływu na OS. Profil toksyczności był typowy dla poszczególnych schematów systemowego leczenia, przy czym w grupie leczonej bewacyzumabem, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, częściej wystę-

**Tabela 6. Badania III fazy z udziałem bewacyzumabu w zaawansowanym raku piersi. Dzięki uprzejmości prof. Jacka Jassem**

**Table 6. Bevacizumab in advanced breast cancer — III phase clinical study. Courtesy of Prof. Jacek Jassem**

Badanie	Chemioterapia	Linia leczenia	Wpływ bewacyzumabu		
			RR	PFS	OS
Miller i wsp.	Kapecytabina	II	Tak	Nie	Nie
ECOG2100	Paklitaksel	I	Tak	Tak	Nie
AVADO	Docetaksel	I	Tak	Tak	Nie
RIBBON1	Kapecytabina	I	Tak	Tak	Nie
RIBBON1	Taksoidy/antracykliny	I	Tak	Tak	Nie

RR (*relative response*) — odpowiedź obiektywna; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego



powąła proteinuria, nadciśnienie tętnicze, krwawienia i sensoryczno-motoryczna neuropatia związana z leczeniem taksoidami. Wyniki te są potwierdzeniem wcześniejszych badań III fazy z udziałem bewacyzumabu (tab. 6), w których nie wykazano wyraźnej korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem tego leku. Poza wynikami retrospektywnej analizy przeprowadzonej w ramach badania ECOG2100, sugerującej związek polimorfizmu naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) z czasem przeżycia i toksycznością leczenia [28], nie udało się dotychczas wyodrębnić predykcyjnych czynników wskazujących na korzyść z leczenia bewacyzumabem.

W prospektywnym badaniu TOP podjęto kolejną próbę określenia predykcyjnych czynników odpowiedzi na antracykliny (abstr. 502). Korzyść związaną ze stosowaniem tej grupy leków odnoszą głównie chore z cechą HER2. Koamplifikacja genów *TOP2-α* i *HER2* (oba są zlokalizowane w 17. chromosomie) występuje u około 8% chorych na raka piersi. Dotychczasowe doniesienia na temat predykcyjnej roli zaburzeń genu *HER2* i *TOP2-α* oraz ekspresji białek są sprzeczne (tab. 7). W metaanalizie Di Leo i wsp. [36] wartość predykcyjna ekspresji i amplifikacji *TOP2-α* osiągnęła zaledwie granicę statystycznej znamienności. Przyczyny dopatruje się między innymi w interpretacji zaburzeń genu *TOP2-α*, pominięciu w niektórych analizach roli delecji oraz korelacji zaburzeń genu i ekspresji białka. Inne badania negują predykcyjną rolę zaburzeń genów *HER2* i *TOP2-α*, natomiast wskazują na istotną rolę polisomii chromosomu 17. (badanie

NEAT przedstawione podczas Sympozjum w San Antonio w 2008 roku). W badaniu TOP ocena zaburzeń genów *HER2* i *TOP2-α* na poziomie DNA, mRNA oraz ekspresji białka wykazała, że głównym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na antracykliny jest amplifikacja genu *TOP2-α* ( $p = 3 \times 10^{-6}$ ). Ponadto stwierdzono wysoką zależność pomiędzy zaburzeniami genów *TOP2-α* i *HER2* na poziomie DNA i mRNA oraz ekspresji białka, natomiast nie potwierdzono związku pomiędzy ekspresją mRNA i białka. Wyniki badania TOP pozwalają wśród chorych z cechą HER2 lepiej określić podgrupę odnoszącą kliniczną korzyść z leczenia antracyklinami, co wobec stosowanego u tych chorych kardiotoksycznego leczenia trastuzumabem może mieć istotne znaczenie.

Jednym z zalecanych przez ASCO biomarkerów o znaczeniu rokowniczo-predykcyjnym u chorych na raka piersi jest uPA/PAI-1. Wysokie stężenie uPA/PAI-1 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z korzyścią z uzupełniającej chemioterapii [37]. Końcowe wyniki 10-letniej obserwacji chorych z cechą N0 kwalifikowanych do uzupełniającej chemioterapii CMF na podstawie pomiaru stężenia uPA/PAI-1 potwierdziły wartość rokowniczo-predykcyjną testu. Mediana PFS i OS była krótsza u chorych z wysokim vs. niskim stężeniem uPA/PAI-1 (odpowiednio HR = 1,7;  $p = 0,012$  i 1,93,  $p = 0,01$ ). Określenie stężenia uPA/PAI-1 w grupie chorych z cechą G2 pozwoliło ponadto na wyodrębnienie podgrup o lepszym i gorszym rokowaniu (HR = 1,85,  $p = 0,012$ ). Podobne obserwacje wynikają z analizy badania NNBC-3 chorych z cechą N0, G2 (abstr. 544). W analizie wieloczynnikowej korzyść z che-

**Tabela 7. Badania III fazy określające predykcyjną rolę zaburzeń genu *TOP2-α* dla odpowiedzi na antracykliny. Modyfikacja na podstawie ASCO Education Book 2008**

**Table 7. Predictive role of *TOP2-α* gene impairment for response to antracyclines — III phase clinical studies. Modyfication according to ASCO Educational Book 2008**

Badanie	Stopień zaawansowania	Badany schemat	Liczba chorych	Korzyść z leczenia antracyklinami z uwzględnieniem zaburzeń genu <i>TOP2-α</i>
Di Leo i wsp. [29]	Wczesny	CMF vs. HEC vs. EC	61	Amplifikacja
Knoop i wsp. [30]	Wczesny	CMF vs. FEC	773	Amplifikacja i delecja
O'Malley i wsp. [31]	Wczesny	CMF vs. FEC	443	Amplifikacja i delecja
Slamon i wsp. [32]	Wczesny	AC DT vs. DPT vs. AC D	2990	Amplifikacja
Di Leo i wsp. [33]	Wczesny	CMF vs. HEC vs. EC	348	Ekspresja białka
Durbecq i wsp. [34]	Zaawansowany	A vs. D	108	Ekspresja białka
O'Malley i wsp. [35]	Wczesny	CMF vs. FEC	478	Ekspresja białka

CMF — cyklofosamid/metotreksat/5-fluorouracyl; HEC — epirubicyna/cyklofosamid w standardowych dawkach; EC — epirubicyna/cyklofosamid w pośredniej dawce; AC — doksorubicyna /cyklofosamid; DT — docetaksel/trastuzumab; DPT — docetaksel/trastuzumab/karboblatyna; D — docetaksel; FEC — 5-fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosamid

Tabela 8. Porównanie testów molekularnych w raku piersi. Dzięki uprzejmości prof. Jacka Jassem

Table 8. Comparison of molecular tests in breast cancer. Courtesy of prof. Jacek Jassem

Test	MammaPrint® (70 genów)	uPA/PAI-1	Oncotype DX® (21 genów)
Materiał	Zamrożony lub w medium chroniącym RNA	Zamrożony	Bloczek parafinowy
Udział chorych z niskim ryzykiem	~45%	~44	~40–54%
Ocena	Retrospektywna	Prospektywna; badanie III fazy	Retrospektywna; badanie III fazy
Badanie prospektywne	MINDACT	Chemo N0 NNBC-3	TAILORx
Cena testu	3,820 USD	280 USD	4,200 USD

mioteraapii w grupie wysokiego ryzyka odniosły chore kwalifikowane do chemioterapii na podstawie stężenia uPA/PAI-1 (HR = 0,48, p = 0,019).

Przedstawiona podczas ASCO metaanaliza potwierdziła rokowniczą wartość tak zwanego 70-genowego profilu amsterdamskiego (MammaPrint®) u chorych z cechą T1–2, N0 i N+ w kwalifikacji do pooperacyjnej chemioterapii jako dodatku do tamoksyfenu (abstr. 512). MammaPrint® jest profilem opartym na technologii mikromacierzy DNA. MammaPrint®, podobnie jak komercyjnie dostępny profil oparty na technologii RT-PCR — Oncotype DX, może się okazać przydatnym testem w racjonalizacji leczenia systemowego raka piersi (tab. 8). Kliniczna użyteczność nowych testów molekularnych, przy ich niemałych kosztach, wymaga jednak potwierdzenia w toczących się obecnie dużych prospektywnych badaniach (MINDACT, TAILORx, Chemo N0 NNBC-3).

Występowanie niektórych polimorfizmów cytochromu CYP2D6 wiąże się z osłabieniem funkcji metabolicznej i obniżeniem aktywnego metabolitu tamoksyfenu, endoksyfenu. Stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), głównie z powodu tak zwanych „uderzeń gorąca” u chorych otrzymujących uzupełniające leczenie tamoksyfenem może wpływać na korzyść związaną z tym lekiem. W badaniu Aubert i wsp. (abstr. 508) wykazano, że stosowanie leków o średnim lub silnym hamowaniu CYP2D6: paroksetyny (Seroxat®), fluoksetyny (Prozac®) czy sertraliny (Zolofot®) znamienne obniża skuteczność leczenia tamoksyfenem. Obserwacji tej nie potwierdzono w drugim z przedstawionych podczas ASCO badań (abstr. 509), w którym istotniejsze znaczenie miała pełna realizacja planu leczenia tamoksyfenem (> 90% vs. < 90% zaplanowanej kuracji: HR = 0,67, 95% CI: 0,48–0,93, p = 0,016). Wobec niejednoznacznych wyników i konieczności dalszych ba-

dań należy tymczasem unikać stosowania średnio i silnych SSRI w leczeniu objawowym „uderzeń gorąca” u chorych przyjmujących tamoksyfen.

### Nowotwory ginekologiczne (Aleksandra Łacko)

Monitorowanie stężenia Ca125 jest rutynowym postępowaniem u chorych na raka jajnika po radykalnym leczeniu. Wzrost stężenia markera pozwala na wczesne rozpoznanie nawrotu choroby, często wyprzedzając wystąpienie objawów o 2–6 miesięcy. Od lat przedmiotem kontrowersji było podjęcie wczesnego leczenia II linii u chorych, u których nie występują objawy, z tak zwaną biochemiczną wznową. W plenarnej sesji przedstawiono wyniki badania MRCOV05/EORTC 55955 Trials, w którym określono kliniczną przydatność monitorowania Ca125 (abstr. 1). Rozpoczęcie leczenia w momencie podwyższenia stężenia Ca125 nie poprawiło OS w porównaniu z rozpoczęciem leczenia w momencie pojawienia się klinicznych cech progresji (HR = 1,00, 95% CI: 0,82–1,22, p = 0,98; bezwzględna różnica po 2 latach 0,1%), a jednocześnie skróciło czas do pierwszego pogorszenia jakości życia. Chemioterapię drugiej i trzeciej linii podjęto około 5 miesięcy wcześniej u chorych z biochemiczną wznową w porównaniu ze wznową objawową. Monitorowanie stężenia Ca125 jest mocno osadzone w praktyce klinicznej zarówno wśród lekarzy, jak i chorych. Ponad 80% chorych na raka jajnika jest przekonanych, że monitorowanie stężenia Ca125 wiąże się z wydłużeniem przeżycia (abstr. 5522). Wyniki badania MRCOV05/EORTC 55955 Trials wskazują, że zamiast wykonywania regularnych oznaczeń stężenia Ca125 uzasadnione jest przeprowadzenie badania (i podjęcie aktywnego leczenia) dopiero w momencie pojawienia się objawów.

W pierwszej linii leczenia raka jajnika dołączenie gemcytabiny do standardowej chemioterapii paklitaksel/karboplatyna (TC) nie przyniosło poprawy wyników leczenia i wiązało się z wyższym ryzykiem powikłań (abstr. LBA. 5510), natomiast zastąpienie paklitakselu liposomalną doksorubicyną w schemacie TC (badanie MITO-2) nie zmniejszyło skuteczności leczenia i wiązało się z odmiennym profilem toksyczności (abstr. LBA5508). Schemat zawierający liposomalną doksorubicynę i karboplatynę jest także obiecującą opcją terapeutyczną w drugiej linii leczenia chorych wrażliwych na pochodne platyny (CALYPSO abstr. LBA5509).

Na uwagę zasługują wyniki badania z omówionym wcześniej inhibitorem PARP1 — olaparibem u nosicielek mutacji genu BRCA (abstr. 5500). Podobnie jak u chorych na raka piersi będących nosicielkami tej mutacji perspektywa indywidualizacji leczenia stwarza tu wykorzystanie odmienności biologicznej guza, w tym utrata funkcji genów supresorowych. W przedstawionym badaniu II fazy mediana PFS w grupie otrzymującej olaparib w dawce 400 mg i 100 mg wynosiła odpowiednio około 6 miesięcy (95% CI: 2,4–12) i 1,9 miesiąca (95% CI: 1,8–3,7). W grupie, która otrzymywała lek w dawce 400 mg, uzyskano około 40% obiektywnych odpowiedzi, a mediana czasu odpowiedzi wynosiła 10 miesięcy.

Radiochemioterapia jest standardową metodą leczenia raka szyjki macicy w stadium zaawansowania II–IVa. Dołączenie gemcytabiny do stosowanej standardowo monoterapii cispłatyną i podanie 2 kursów dwulekowej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii pozwoliło na poprawę wyników leczenia (abstr. CRA5507). Utrzymująca się w 3-letniej obserwacji korzyść dotyczyła zarówno miejscowej kontroli, jaki i zmniejszenia ryzyka rozsiewu. W metaanalizie dotyczącej chemioradioterapii w 5-letniej obserwacji zastosowanie uzupełniającej chemioterapii w uzupełnieniu standardowej radiochemioterapii wiązało się z bezwzględną poprawą przeżycia o 19%, w porównaniu z 6-procentową poprawą pod wpływem wyłącznej radiochemioterapii [38]. Niezależnie od tego rola uzupełniającej chemioterapii po zakończeniu standardowego leczenia wymaga dalszych badań.

Elektywna limfadenektomia pachwinowo-udowa jest standardem postępowania w leczeniu wczesnego raka sromu. Przy względnie niskim odsetku nawrotów w węzłach chłonnych, około 65–75% chorych nie odnosi korzyści z tej procedury. Wczesne powikłania limfadenektomii pod postacią upośledzenia gojenia rany, zakażenia czy martwicy występują u około 20–40% chorych, a późne, takie jak obrzęk limfatyczny czy róża — u 30–70%. W badaniu GROIN (abstr. CRA5506) zastosowanie procedury węzła wartowniczego (SNB, *sentinel node biopsy*) u leczonych radykalnie chorych

pozwoлиło na zmniejszenie częstości powikłań, przy zachowaniu podobnej kontroli miejscowej i wskaźników przeżycia. Procedura węzła wartowniczego powinna być wykonywana przez doświadczony zespół i obejmować użycie radioznacznika i barwnika. Z kolei technika SNB w diagnostyce i leczeniu raka szyjki macicy nadal pozostaje doświadczalnym postępowaniem (abstr. CRA 5506).

## Czerniaki i mięsaki (Piotr Rutkowski)

Biopsja węzła wartowniczego (SNB) jest obecnie standardową procedurą u chorych na czerniaki skóry. Zajęcie węzła wartowniczego jest wskazaniem do wykonania limfadenektomii, niezależnie od wielkości mikroprzerzutu. Retrospektywna analiza badania EORTC wykazała związek pomiędzy grubością nacieku (cecha T), wielkością mikroprzerzutu i OS. W wieloczynnikowej analizie nie stwierdzono różnic pod względem czasu przeżycia chorych z mikroprzerzutem poniżej 0,1 mm i bez mikroprzerzutów (abstr. 9005). Obecna kwalifikacja TNM czerniaków skóry nie uwzględnia wielkości mikroprzerzutu. Wydaje się, że w grupie chorych z wielkością zmiany < 0,1 mm można uniknąć limfadenektomii bez wpływu na wyniki leczenia.

Interferon alfa (INF, *interferone*) jest obecnie stosowany w uzupełniającym leczeniu czerniaków skóry w stopniu zaawansowania IIb–III. Leczenie to jest jednak obciążone wysokim ryzykiem działań niepożądanych, a wyniki przeprowadzonych metaanaliz oceniających skuteczność metody są sprzeczne. Dotychczas nie określono predykcyjnych czynników kwalifikacji do leczenia interferonem. Retrospektywna analiza dwóch badań EORTC wykazała, że owrzodzenie, obok cechy N1 (mikroprzerzut *vs.* makroprzerzut), jest predykcyjnym czynnikiem odpowiedzi na leczenie INF (HR = 0,59; 95% CI: 0,35–0,98, p = 0,006; abstr. 9007).

Molekularne zaburzenia występujące w czerniakach są celem leczenia ukierunkowanego molekularnie. Mutacja genu *KIT* w czerniakach skóry występuje głównie u chorych rasy żółtej. Wśród chorych rasy białej mutacja ta występuje wyjątkowo rzadko. W grupie czerniaków z tym zaburzeniem wysoką skuteczność wykazuje imatynib (abstr. 9001). Z kolei u chorych z częściej występującą mutacją genu *BRAF* (V600E *BRAF*) skutecznym lekiem jest doustny selektywny inhibitor zmutowanej kinazy *BRAF* o symbolu PLX4032. W badaniu I fazy (abstr. 9000) uzyskano wysoki odsetek odpowiedzi (około 50%) i medianę PFS wynoszącą 6 miesięcy. Kolejnym celem molekularnym w czerniaku jest receptor CTLA-4

(*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*), występujący na powierzchni cytotoksycznych limfocytów. Limfocyty cytotoksyczne T biorą udział w regulacji tak zwanej immunologicznej tolerancji, która z jednej strony chroni organizm przed chorobami z autoimmunoagresji, z drugiej — osłabia odpowiedź przeciwnowotworową. W przedstawionych badaniach II fazy wykazano aktywność monoklonalnego przeciwciała antyCTLA-4 — ipilimumabu — stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z polipeptydowymi szczepionkami i cytokinami (abstr. 9023, 9033, 9034, 9036).

Identyfikacja molekularnych zaburzeń występujących w podtypach mięsaków tkanek miękkich (MTM) pozwoliła na poprawę wyników leczenia. U około 40% MTM stwierdza się translokacje, produktem których są fuzyjne białka o swoistej aktywności. W przedstawionych podczas ASCO badaniach II fazy wykazano aktywność wielu nowych leków ukierunkowanych molekularnie w określonych podtypach MTM [40–44] (tab. 9).

Połączona analiza dwóch badań EORTC i SWOG potwierdziła skuteczność imatynibu w miejscowo zaawansowanej i uogólnionej postaci *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) z obecnością translokacji t(17;22) oraz cechami transformacji w kierunku *fibrosarcoma* (abstr. 10520). Obiektywną odpowiedź pod wpływem leku uzyskano u połowy leczonych chorych, niezależnie od wielkości zastosowanej dawki imatynibu (400 vs. 800 mg). W części chorych leczenie pozwo-

liło na uzyskanie resekcyjności lub zmniejszenie ryzyka pooperacyjnych zniekształceń. Imatynib jest obecnie zarejestrowany w leczeniu DFSP.

Oporność nowotworów tkanki mezenchymalnej zrębu przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) na leczenie imatynibem jest wynikiem powstawania wtórnych mutacji. Obok sunitynibu wysoką aktywność w drugiej linii leczenia wykazuje sorafenib (abstr. 10500, 10564). W retrospektywnej analizie zastosowanie sorafenibu w czwartej linii leczenia pozwoliło uzyskać 75% obiektywnych odpowiedzi i medianę czasu przeżycia wynoszącą 6 miesięcy. U chorych bez progresji przerwy w leczeniu imatynibem znacząco pogarszają wyniki leczenia (abstr. 10508). Również u chorych z progresją choroby nie należy odstawić imatynibu do momentu rozpoczęcia podawania innych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Leczenie uzupełniające GIST było tematem jednej z edukacyjnych sesji. W badaniu ACOSOG roczne leczenie imatynibem u chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym pozwoliło na wydłużenie mediany PFS, bez wpływu na OS [39]. W kwietniu 2009 r. imatynib uzyskał rejestrację w uzupełniającym leczeniu GIST. Nadal wiele zagadnień związanych z tą formą terapii wymaga jednak weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.

Obok mutacji w genie *KIT* nowym molekularnym celem w GIST może się okazać receptor dla insulino-

Tabela 9. Aktywność nowych leków w mięsakiach tkanek miękkich

Table 9. Activity of new drugs in soft tissue sarcoma

Typ mięsaka	Lek	Cel molekularny	Nr abstraktu (ASCO 2009)
<i>Angiosarcoma, hemangioendothelioma, alveolar soft-part sarcoma</i>	Sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, pazopanib, cedyranib	VEGFR	10523, 10522
<i>Myxoid/round cell liposarcoma, Leiomyosarcoma</i>	Trabektydyna	Nieznany ?	10509, 10530, 10575, 10574
<i>Pigmented villo-nodular synovitis</i>	Imatynib [40]	CSF-1	–
<i>PEC-oma, rhabdomyosarcoma</i>	Inhibitory mTOR [41]	mTOR	–
Mięsak Ewinga, <i>rhabdomyosarcoma</i>	Anty-IGFR	IGFR1	10503
GIST	Sorafenib, dasatynib [42, 43]	KIT, PDGFR, VEGFR	–
<i>Alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma</i>	ARQ197	c-Met	10502
<i>Fibromatosis aggressiva</i>	Imatynib [44]	PDGFR-B?	–

VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) — receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu; GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — nowotwór tkanki mezenchymalnej zrębu przewodu pokarmowego; CSF-1 (*colony stimulating factor*) — czynnik pobudzający kolonie; mTOR — *mammalian target of rapamycine*; IGFR-1 (*insulin-like growth factor receptor 1*) — receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1; PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*) — receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu

podobnego czynnika wzrostu (IGFR, *insulin-like growth factor*): IGFR-1. Ekspresję tego receptora stwierdzono zwłaszcza w GIST wieku dziecięcego (abstr. 10506).

Guz olbrzymiokomórkowy kości jest miejscowo agresywnym guzem. Olbrzymie komórki guza przypominające osteoklasty wykazują ekspresję receptora RANK, dla którego ligandem jest białko należące do rodziny czynników martwicy nowotworów powstające w komórkach podścieliska guza (RANKL). Kompleks RANKL-RANK pobudza kaskadę dojrzewania osteoklastu i przyspiesza powstanie w pełni aktywnej komórki resorbacyjnej. Leczeniem z wyboru jest chirurgia, natomiast u chorych, których nie można zakwalifikować do zabiegu, możliwości terapeutyczne są ograniczone. Monoklonalne przeciwciało, denosumab, poprzez wpływ na kompleks RANKL-RANK, pozwala na zahamowanie resorpcji kości. Wysoki odsetek uzyskanych odpowiedzi u chorych leczonych denosumabem sugeruje skuteczność tego przeciwciała (abstr. 10510).

## Rak nerki (Piotr Potemski)

Do grupy celowanych leków stosowanych w raku nerki dołączył nowy preparat z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych szlaku VEGF, PDGFR, c-kit — pazopanib (abstr. 5021). Zastosowanie leku w pierwszej linii leczenia oraz w niedużej grupie chorych po wcześniejszej terapii INF pozwoliło na poprawę wyników w porównaniu z placebo (PFS odpowiednio 9,2 vs. 4,2 miesiąca; HR = 0,46, 95% CI: 0,34–0,62,  $p = 0,000001$ , OS: 21,1 vs. 18,7 miesiąca; HR = 0,73, 95% CI: 0,47–1,12,  $p = 0,002$ ). W dobie celowanych terapii w raku nerki sporą krytykę wzbudziło jednak przyjęcie placebo w grupie kontrolnej. Kolejne badania porównujące pazopanib z innymi preparatami stosowanymi w raku nerki są w toku. Przedstawiono również aktualizację wyników dwóch badań (CALGB9026 i AVOREN) z bewacyzumabem i INF w pierwszej linii leczenia (abstr. LBA5019, 5020). W obu tych badaniach nie stwierdzono korzyści w odniesieniu do OS i nie znaleziono predykcyjnych czynników dla leczenia bewacyzumabem.

Opracowany przez Motzera i wsp. w latach 90. wskaźnik rokowniczy *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) nie pozwala na określenie grupy chorych na raka nerki odnoszących korzyść z leczenia inhibitorami angiogenezy (IVEGF, *immunoreactive VEGF*). W przedstawionej retrospektywnej wieloczynnikowej analizie chorych leczonych IVEGF wyodrębniono sześć czynników: stan ogólny (KPS < 80), okres od rozpoznania do leczenia poniżej jednego roku, stężenie hemoglobiny, wapnia, białych krwinek, płytek krwi (abstr. 5041). Indeks rokowniczy uwzględniający

te czynniki pozwolił na określenie grup o korzystnym, pośrednim i złym rokowaniu. Z kolei w innym badaniu z zastosowaniem sunitynibu wykazano, że korzyść z leczenia odnieśli chorzy z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i dłuższym niż rok czasem od rozpoznania do podjęcia terapii (abstr. 5042). Wśród molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na IVEGF obiecujące są wyniki badań dotyczące polimorfizmów VEGF (abstr. 5003, abstr. 5005).

Retrospektywna analiza czasu przeżycia z uwzględnieniem stadium zaawansowania i typu histologicznego raka nerki wykazała najwyższy współczynnik ryzyka zgonu dla typu z cechami mięsakowatymi i z cevek zbiorczych (abstr. 5089). Są to podtypy niewrażliwe na leczenie cytokinami i większość leków cytotoxycznych. Zastosowanie schematu zawierającego doksorubicynę z gemcytabiną pozwoliło uzyskać niewielki odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz medianę PFS i OS odpowiednio 4 miesiące i 9 miesięcy (abstr. 5038).

W pierwszej linii leczenia chorych na zarodkowe guzy jąder standardem pozostaje klasyczny schemat BEP. Jego modyfikacja, głównie zastąpienie cotygodniowego wlewu bleomycyny podaniem jej co 3 tygodnie, znacznie pogarsza wyniki leczenia. W leczeniu nawrotów, zwłaszcza u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, wysokodawkowa chemioterapia (HDT, *high dose therapy*) z autologicznym przeszczepem macierzystych komórek krwi obwodowej pozwala na poprawę wyników leczenia. W pierwszej linii leczenia nawrotu, zwłaszcza u chorych z grupy dużego ryzyka według Beyera (abstr. 5030), korzyść jest wyższa przy podaniu 2–3 kursów w porównaniu z jednym kursem HDT (abstr. 5027, 5028). W tak zwanym leczeniu ratunkowym HDT uzyskano 17% 5-letnich przeżyć (abstr. 5082).

W tak zwanym hormonoopornym raku stercza przedstawiono kolejne wyniki badań II fazy z użyciem octanu abirateronu, MDV3100, OGX-011 i dasatynibu. Octan abirateronu, lek z grupy inhibitorów CYP17 blokujący syntezę androgenów, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia pozwala uzyskać znaczący odsetek odpowiedzi zarówno u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, jak i leczonych docetakselem (abstr. 5047). Drugim obiecującym lekiem jest drobnocząsteczkowy inhibitor receptora androgenowego MDV3100 (abstr. 5010). Towarzyszący progresji nowotworu wzrost stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) wskazuje na czynny udział receptora androgenowego w przekazywaniu sygnału do jądra komórkowego. Wykazano, że u wielu chorych na hormonoopornego raka stercza dochodzi do amplifikacji genu i nadekspresji receptora androgenowego. MDV3100 hamuje translokację tego receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA.

Kolejne leki o symbolu OGX-011-kustirsen (antysensowy nukleotyd) i dasatynib (inhibitor kinaz tyrozynowych SRC) w połączeniu z docetakselem również pozwalają na osiągnięcie korzyści z leczenia (abstr. 5012 i abstr. 5061).

### Guzy ośrodkowego układu nerwowego (Rafał Dziadziuszko)

Nadal brakuje przełomu w leczeniu glejaka wielopostaciowego mózgu (GBM, *glioblastoma multiforme*), który należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Dołączenie bewacyzumabu do temozolomidu i radioterapii w pierwszej linii leczenia GBM u chorych po resekcji lub biopsji pozwoliło na poprawę PFS bez wpływu na OS, a jednocześnie kosztem wyższego ryzyka poważnych działań niepożądanych (abstr. 2000). Zachęcające są natomiast wyniki połączenia standardowego schematu (radioterapia i temozolomid) z nowymi lekami: talampanel (inhibitor receptorów glutaminianowych), cilengityd (inhibitor integryn) oraz poli-ICLC (immunomodulujący lek). W porównaniu z historyczną kontrolą (badanie EORTC) leczenie skojarzone pozwoliło na poprawę odsetka uzyskanych obiektywnych odpowiedzi i wydłużenie PFS (abstr. 2003).

Rola uzupełniającej radioterapii na obszar całego mózgu (WBRT, *whole brain radiotherapy*) u chorych na lite guzy po operacyjnym leczeniu lub radiochirurgii z powodu 1–3 przerzutów do mózgu była przedmiotem badania EORTC 22952–26001 (abstr. 2008). Wykazano, że WBRT w tej grupie chorych nie wiąże się z poprawą OS, natomiast pozwala na poprawę PFS i znacznie zmniejsza ryzyko śródczaszkowej wznowy. Ponadto napromienienie całego mózgu nie wpływa na wzrost późnych powikłań neurologicznych.

Ocena ryzyka nawrotu rdzeniaka płodowego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych opiera się na klinicznych

kryteriach. Obiecujące są próby określenia czynników rokowniczych przy wykorzystaniu molekularnych testów. Uzasadnieniem dla tej metody są występujące w rdzeniakach zaburzenia genetyczne, takie jak amplifikacja 17q i genu *MYC/MYCN* (częściej obserwowane u dzieci), amplifikacja genu *CDK6* u dorosłych czy też delecja 10q (abstr. 2030). Molekularna analiza ryzyka nawrotu rdzeniaków stwarza szansę indywidualizacji leczenia tego nowotworu.

### Leczenie wspomagające (Renata Zaucha)

Powikłania zakrzepowo-zatorowe (VTE, *venous thromboembolism*) występują u dużego odsetka chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej (abstr. 9537). Retrospektywna analiza badań wykazała zwiększone ryzyko występowania krwawień, przy znikomym wpływie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low molecular weight heparine*) na bezwzględne ryzyko VTE (abstr. 9537). Profilaktyczne stosowanie LMWH nie jest postępowaniem standardowym, aczkolwiek w kwalifikacji do tej formy leczenia może być przydatny proponowany algorytm oceny ryzyka VTE [45] (tab. 10).

„Uderzenia gorąca” (HF, *hot flashes*) są częstym ubocznym objawem hormonoterapii u chorych na raka piersi i stercza. Pregabalin, lek o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym, dotychczas stosowany w neuralgiach i stanach lękowych, znamienne zmniejsza nasilenie oraz częstość HF u kobiet na raka piersi otrzymujących hormonoterapię (abstr. 9513). Obok gabapentyny, wenlafaksyny i SSRI jest to kolejna możliwość leczenia HF. Innym niepożądanym objawem hormonoterapii u chorych na raka piersi i stercza jest utrata masy kostnej (BMD, *bone mineral density*) prowadząca do osteopenii i osteoporozy. W badaniach III fazy stwierdzono korzyść z profilaktycznego stosowania

Tabela 10. Algorytm oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (VTE) u chorych na nowotwory

Table 10. Algorithm of venous thromboembolism (VTE) risk assessment in cancer patients

Cecha	Wskaźnik ryzyka	Liczba punktów	Ryzyko VTE (%)
Lokalizacja nowotworu		0	0,3–0,8
Żołądek, trzustka	2		
Płuco, NHL, narząd rodny, pęcherz moczowy	1		
Płytki $\geq 350$ G/l	1		
Hb $< 10$ g/dl	1	1–2	1,8–2,0
WBC $> 11 \times 10^9/l$	1		
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1	$\geq 2$	6,7–7,1

NHL (*non Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nieziarniczy; Hb (*haemoglobin*) — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

dwufosfonianów, preparatów witaminy D3 i wapnia w tej grupie chorych. Leczenie denosumabem, lekiem z grupy inhibitorów kompleksu RANKL-RANK, powoduje wzrost gęstości kości (abstr. 9610). W innej pracy (abstr. 9610) potwierdzono wcześniejsze obserwacje, że najważniejszym czynnikiem zapobiegającym BMD jest ruch i fizyczny wysiłek.

Profilaktykę neutropenicznej gorączki (FN, *febrile neutropenia*) zaleca się u chorych z wysokim prawdopodobieństwem tego powikłania [46, 47]. Do tej grupy zaliczają się chorzy z ryzykiem FN wynoszącym co najmniej 20%. U chorych na raka jelita grubego z 40-procentowym prawdopodobieństwem wystąpienia FN, otrzymujących chemioterapię według schematów FOLI, FOLFOX i FOLFIRI, podanie pegfilgrastimu (Neulasta®) w 4. dniu 14-dniowego cyklu pozwoliło na zmniejszenie ryzyka FN (abstr. 4072). Efekt pegfilgrastimu utrzymuje się w czasie i nie jest zależny od długości cyklu stosowanej chemioterapii.

## Radioterapia (Marzena Rucińska)

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 łożę po usunięciu guzie. Napromienianie wyłącznie łoży (PBI, *partial breast irradiation*) jest nadal postępowaniem doświadczalnym. Metaanaliza 3 badań porównujących PBI i napromienianie całej piersi nie wykazała różnic pod względem wskaźników przeżycia, odsetka wznów w nadobojczykowych węzłach chłonnych i częstości odległych przerzutów, natomiast PBI wiązało się z częstszymi nawrotami w łożę po usunięciu guzie i pachowych węzłach chłonnych (abstr. 532). Wskazania do PBI w grupie chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (wiek > 50 lat, pT < 2 cm, pN0, ER+, rak przewodowy, margines > 2 mm) są przedmiotem toczących się badań. Do czasu uzyskania ich długoterminowych wyników PBI należy traktować jako doświadczalną metodę.

Wskazania do uzupełniającego leczenia u chorych z izolowanymi komórkami nowotworowymi (ognisko < 0,2 mm; cecha pN0i+) lub mikroprzerzutami (ognisko 0,2–2 mm; cecha pN1mi) w węzle wartowniczym są kontrowersyjne. Przedstawiona podczas sympozjum w San Antonio w 2008 roku analiza badania MIRROR wykazała, że zarówno cecha pN0i+, jak i pN1mi są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W 5-letniej obserwacji obie grupy chorych odniosły korzyść z uzupełniającego leczenia. Odstąpienie od usunięcia pachowych węzłów chłonnych lub radioterapii u chorych z cechą pN1mi w węzłach wartowniczych

wiązało się ze znamienym wzrostem ryzyka wznowy w pozostawionych węzłach pachowych (HR = 4,39, 95% CI: 1,46–13,24; abstr. CRA506). Wyniki badania MIRROR skłaniają do zmiany obecnych standardów postępowania i utrzymania leczenia miejscowego (limfadenektomii pachowej lub radioterapii) u chorych z cechą pN1mi. W celu ograniczenia ryzyka powikłań pooperacyjnych w tej grupie chorych istotne znaczenie ma porównanie obu wymienionych sposobów miejscowego leczenia.

Wskazania do uzupełniającej radioterapii po mastektomii w przypadku zajęcia przez przerzuty 1–3 pachowych węzłów chłonnych są przedmiotem kontrowersji. W retrospektywnym badaniu w grupie chorych z cechą T1–2 i zajęciem przez przerzuty 1–3 pachowych węzłów chłonnych porównano retrospektywne wyniki leczenia przy użyciu dwóch równoważnych metod: mastektomii bez radioterapii i BCT (w której radioterapia stanowi integralną część; abstr. 507). Lepsze wyniki uzyskano u chorych poddanych BCT, co sugeruje korzyść radioterapii u chorych po mastektomii z cechą T < 2 cm i zajęciem 1–3 węzłów chłonnych. Wyniki te należy jednak traktować ostrożnie z uwagi na retrospektywny charakter badania oraz różne metody leczenia chirurgicznego w porównywanych grupach.

Radioterapia jest skuteczną metodą objawowego leczenia przerzutów do układu kostnego. Całkowity efekt przeciwbólowy lub częściowe zniesienie bólu uzyskuje się u ponad połowy leczonych chorych, a u jednej czwartej chorych z przerzutami do kręgosłupa następuje poprawa motorycznych funkcji, niezależnie od zastosowanej liczby dawek frakcyjnych [48, 49]. Przy podobnym odsetku obiektywnych korzyści i braku wpływu na wskaźniki przeżycia radioterapia pojedynczą frakcją wiąże się ze zwiększonym, aczkolwiek akceptowalnym odsetkiem ostrych powikłań i częstszą potrzebą ponownego napromieniania (abstr. 9521, 9522). Wybór schematu paliatywnej radioterapii przerzutów do układu kostnego powinien zatem uwzględniać rokowanie chorych. Krótkie leczenie powinno się stosować u chorych ze złym rokowaniem, natomiast dłuższe leczenie można rozważyć u wybranych chorych, u których rokowanie jest lepsze.

Objawowe przerzuty do mózgu występują u około 40% chorych na NDRP. W tej grupie około połowa chorych umiera z powodu progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zastosowanie profilaktycznej radioterapii w dawce 30 Gy na obszar całego mózgu pozwoliło znamienne obniżyć odsetek objawowych niepowodzeń mózgowych (HR = 0,42, 95% CI: 0,23–0,77), bez wpływu na parametry przeżycia (abstr. 7506). Elektrywna radioterapia OUN u chorych na NDRP nie jest standardem postępowania i jest stosowana w ramach badań klinicznych.

Jak zawsze omówienie wszystkich zagadnień przekracza ramy niniejszego sprawozdania, dlatego kończąc omówienie prac przedstawionych na „Spotkaniu po ASCO 2009” ponownie zachęcam Państwa do zapoznania się z wirtualną wersją wykładów, dostępną na stronie [www.asco.org](http://www.asco.org).

Mam nadzieję, że spotkamy się tradycyjnie za rok, w równie miłej atmosferze rozpoczynającego się lata.

## Piśmiennictwo

1. Posner M.R., Herschock 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.
2. 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.
3. Bhide S.A., Ahmed M., Rengarajan V. i wsp. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73: 391–398.
4. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. i wsp. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542.
5. Gandara D.R., Wakelee H., Calhoun R., Jablons D. Adjuvant chemotherapy of stage I non-small cell lung cancer in North America. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: S125–S127.
6. Ganti A.K., Sahmoun A.E., Panwalkar A.W., Tendulkar K.K., Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 59–63.
7. Mah V., Seligson D.B., Li A. i wsp. Aromatase expression predicts survival in women with early-stage non small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2007; 67: 10484–10490.
8. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3543–3551.
9. Ceppi P., Volante M., Saviozzi S. i wsp. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589–1596.
10. Liang Z., Zeng X., Gao J. i wsp. Analysis of EGFR, HER2, and TOP2A gene status and chromosomal polysomy in gastric adenocarcinoma from Chinese patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 363.
11. Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1523–1529.
12. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960–1966.
13. Moore M.J., da Cunha Santos G., Kamel-Reid S. i wsp. The relationship of K-ras mutations and EGFR copy number with Erlotinib on National Cancer Institute of Canada Trial PA.3. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4521.
14. Castelli R., Porro F., Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc. Med.* 2004; 9: 205–213.
15. Mousa S.A., Petersen L.J. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 258–267.
16. Elsahel H., Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin. Colorectal Cancer* 2001; 1: 104–109.
17. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J. i wsp. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 247–257.
18. Kim G.P., Colangelo L.H., Wieand H.S. i wsp. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 767–772.
19. Sargent D.J., Marsoni S., Thibodeau S.N. i wsp. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 180s.
20. Bertagnolli M.M., Niedzwiecki D., Compton C.C. i wsp. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1814–1821.
21. Paez-Ribes M., Allen E., Hudock J. i wsp. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell.* 2009; 15: 220–231.
22. Ebos J.M.L., Lee C.R., Cruz-Munoz W. i wsp. Accelerated Metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232–239.
23. Loges S., Mazzone M., Hohensinner P., Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. *Cancer Cell* 2009; 15: 167–170.
24. Byrski T., Huzarski T., Dent R. i wsp. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115: 359–363.
25. Garber J.E., Richardson A., Harris L.N. i wsp. Neo-adjuvant cisplatin (CDDP) in triple-negative breast cancer (BC). *Proceedings San Antonio Breast Cancer Symposium 2006*; (abstr. 3074).
26. Sledge G.W. Jr, Loehrer P.J. Sr, Roth B.J., Einhorn L.H. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 1811–1814.
27. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. i wsp. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1285–1291.
28. Schneider B.P., Wang M., Radovich M. i wsp. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4672–4678.
29. Di Leo A., Gancberg D., Larsimont D. i wsp. HER2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in nodepositive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1107–1116.
30. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. i wsp. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7483–7490.
31. O'Malley F.P., Chia S., Tu D. i wsp. Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 644–650.
32. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2 neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100: 339–349.
33. Di Leo A., Larsimont D., Gancberg D. i wsp. HER2 and topoisomerase II alpha as predictive markers in a population of nodepositive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann. Onc.* 2001; 12: 1081–1089.
34. Durbecq V., Paesmans M., Cardoso F. i wsp. Topoisomerase-II alpha expression as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3: 1207–1214.
35. O'Malley F.P., Chia S., Tu D. i wsp. Topoisomerase II alpha protein overexpression has predictive utility in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with node positive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100: S18.



36. Di Leo A., Biganzoli L., Claudino W., Licitra S., Pestrin M., Larsimont D. Topoisomerase II alpha as a marker predicting anthracyclines' activity in early breast cancer patients: ready for the primetime? *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2791–2798.
37. Harbeck N., Kates R.E., Look M.P. i wsp. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res.* 2002; 62: 4617–4622.
38. Vale C., Tierney J.F., Stewart L.A. i wsp. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5802–5812.
39. 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.
40. Dewar A.L., Cambareri A.C., Zannettino A.C. i wsp. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood* 2005; 105: 3127–3132.
41. Kenerson H., Folpe A.L., Takayama T.K., Yeung R.S. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other epithelioid cell neoplasms. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 1361–1371.
42. Dewaele B., Wasag B., Cools J. i wsp. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5749–5758.
43. Ryan C.W., von Mehren M., Rankin C.J., Goldblum J.R., Demetri G.D., Bramwell V.H., Borden E.C. Phase II intergroup study of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas: SWOG 0505. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.); abstr. 10532.
44. Heinrich M.C., McArthur G.A., Demetri G.D. i wsp. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1195–1203.
45. Sud R., Khorana A.A. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb. Res.* 2009; 123: 18–21.
46. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–3205.
47. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–2453.
48. Hartsell W.F., Scott C.B., Bruner D.W. i wsp. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 798–804.
49. Rades D., Stalpers L.J., Veninga T. i wsp. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *Clin. Oncol.* 2005; 23: 3366–3375.

## Renata Duchnowska

### Adres do korespondencji:

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