

# „Spotkanie po ASCO 2008”, 27–28 czerwca 2008 r., Gdynia

“Meeting after ASCO 2008”, 27–28 June 2008, Gdynia

## Wstęp

W dniach 27–28 czerwca 2008 w Gdyni profesor Jacek Jassem i zespół Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku byli gospodarzami kolejnego, siódmego „Spotkania po ASCO”. W tym roku wzięło w nim udział około 550 uczestników. Spotkanie to cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem w środowisku onkologicznym, co wynika z wagi prezentowanych doniesień i świetnej jakości ich przekazywania polskim słuchaczom. Niezależnie od tego konferencji tej od początku towarzyszy koleżeńska, miła atmosfera oraz nastroj rozpoczynających się wakacji.

Podczas otwarcia konferencji minutą ciszy uczciliśmy pamięć wieloletniego Wykładowcy konferencji, dr Beaty Utracskiej-Hutki, która odeszła od nas na zawsze w sierpniu ubiegłego roku, po wielu latach zmagania się z nieuleczalną chorobą.

Tegoroczny kongres Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Association of Clinical Oncology*) odbył się w Chicago i wzięło w nim udział 34 tysięcy uczestników, w tym 53% spoza Stanów Zjednoczonych. Zaprezentowano 4041 prac, w tym 341 referatów, 2227 plakatów i 1900 doniesień jedynie w formie abstraktów. W konferencji uczestniczyło 187 osób z Polski, przedstawiono łącznie 26 prac, w tym jedną w sesji ustnej. Dwoje Polaków zostało wyróżnionych (po raz pierwszy w historii kongresów ASCO) prestiżową *Merit Award* (otrzymali je dr Marcin Skrzypski z Kliniki Onkologii i Radioterapii AMG w Gdańsku oraz autorka niniejszego sprawozdania). Ponadto dr Piotr Wysocki z Akademii Medycznej w Poznaniu otrzymał *International Development and Education Award*. W imieniu wyróżnionych pragnę zachęcić wszystkich Kolegów z Polski do podejmowania podobnych wyzwań przy okazji kolejnych kongresów ASCO i innych dużych wydarzeń onkologicznych.

Omówienie wszystkich prac przedstawionych podczas „Spotkania po ASCO” przekroczyłoby ramy sprawozdania, konieczny więc był wybór tych, które mogą wzbudzić największe zainteresowanie Czytelników czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Ponadto w chwili ukazania się niniejszego sprawozdania najpewniej wszystkie prezentacje przedstawione podczas „Spotkania po ASCO” będą już dostępne na stronie [www.poasco.pl](http://www.poasco.pl).

## Biologia molekularna (Cezary Szczylik)

Tradycyjnie spotkanie rozpoczęło się wykładem edukacyjnym prof. Cezarego Szczylika na temat postępów w biologii molekularnej. Tegoroczny wykład poświęcono genowi *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor*), który jest proto-onkogenem, 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 (HGF, *hepatocyte growth factor*), którego źródłem są komórki podścieliska oraz fibroblasty. W procesie nowotworzenia stymulacja c-Met przez HGF pobudza naciekanie i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Na transkrypcję genu *MET* wpływają towarzysząca procesowi nowotworzenia hipoksja oraz zaburzenia w genach supresorowych *PTEN* i *VHL*. Zaburzenia genu *MET* występują w wielu nowotworach między innymi w raku nerki, wątroby, żołądka, piersi i guzach ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie przedmiotem intensywnych badań klinicznych I i II fazy są substancje blokujące szlak sygnałowy c-Met w komórkach nowotworowych.

## Rak płuca (Maciej Krzakowski)

Pooperacyjna chemioterapia jest obecnie postępowaniem standardowym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non small cell lung cancer*) w II i III stopniu zaawansowania, w dobrym stanie sprawności. Metoda ta pozwala uzyskać zwiększenie wskaźnika 5-letnich przeżyć o 4–15%. Przedstawiona podczas kongresu ASCO aktualizacja wyników badania *International Adjuvant Lung cancer Trial* (IALT) (abstr. 7507) wykazała, że po dłuższym okresie obserwacji (medianie 7,5 roku po leczeniu operacyjnym) utrzymuje się znamienne wydłużenie czasu wolnego od nawrotu (HR = 0,88; 95% CI: 0,78–0,98; p = 0,02), ale różnica w odniesieniu do całkowitego przeżycia jest nieznamienna (HR = 0,91; CI: 0,61–1,02; p = 0,100). W podgrupie leczonej z zastosowaniem chemioterapii

niższy był odsetek wznów miejscowych i przerzutów odległych. Analiza ta wskazuje, że wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem chemioterapii może dotyczyć jedynie pierwszych kilku lat po leczeniu chirurgicznym, natomiast później znika. Być może wiąże się to z zaobserwowaną w badaniu IALT większą liczbą zgonów niezwiązanych z rakiem u chorych poddanych chemioterapii (HR = 1,34; p = 0,06). W tym kontekście istotny jest problem określenia podgrup chorych odnoszących korzyści z tej formy leczenia. W badaniu IALT wykazano wcześniej negatywny wpływ ekspresji ERCC1, białka uczestniczącego w naprawie uszkodzeń DNA na skuteczność uzupełniającej chemioterapii [1].

Rola testów molekularnych w kwalifikacji chorych na NSCLC do leczenia uzupełniającego była przedmiotem badania Tsao i wsp. (abstr. 7510). Retrospektywna analiza molekularna przy zastosowaniu techniki mikromacierzy DNA, przeprowadzona w grupie chorych leczonych w ramach badania JBR.10 oceniającego rolę pooperacyjną chemioterapii, wykazała wartość rokowniczą i predykcyjną 15-genowego profilu. W grupie chorych objętych obserwacją ekspresja 15 genów pozwoliła wyodrębnić grupę o wysokim (n = 31) i niskim (n = 31) ryzyku zgonu (HR = 15,02; 95% CI: 5,12–44,04; p < 0,0001). W grupie, w której ryzyko było wysokie, odnotowano korzyść z chemioterapii uzupełniającej zarówno u chorych z nowotworem w stopniu IB, jak i II (HR = 0,33, 95% CI 0,17–0,63; p = 0,0005), podczas gdy w grupie, w której ryzyko było niskie, wyniki były odwrotne (HR = 3,67, 95% CI: 1,22–11,06; p = 0,0133). Jest to kolejne doniesienie dotyczące wartości tak zwanego „podpisu genetycznego”, po opublikowanej w 2007 roku analizie 5 genów [2]. Inne dotychczas poznane molekularne czynniki związane z odpowiedzią na chemioterapię w NSCLC, to ekspresja RRM1 w leczeniu gemcytabiną [3], ekspresja p53 w schemacie winorelbina/cisplatylna [4] oraz mutacja BRCA1 u chorych leczonych paklitaksemem [5]. Negatywnym czynnikiem korzyści związanej z chemioterapią, oprócz ekspresji ERCC1 [1], jest mutacja KRAS [4] oraz, w odniesieniu do leku UFT, mutacja genu *EGFR* [6]. Polskim akcentem w pracach nad profilem genetycznym w kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego w NSCLC była nagrodzona *Merit Award* praca dr. Marcina Skrzypskiego z Akademii Medycznej w Gdańsku (abstr. 7532), w której przeprowadzono walidację opracowanego w Gdańsku 3-genowego i opracowanego w Toronto 5-genowego profilu molekularnego. Walidacja nie tylko potwierdziła wartość prognostyczną profili, ale również ich znaczenie w zależności od typu histologicznego guza. Polski profil 3-genowy lepiej identyfikował chorych z wysokim ryzykiem rozsiewu, niezależnie od typu histologicznego (p = 0,009), podczas gdy korzyści z profilu 5-genowego dotyczyły głównie

chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka (w niewyselekcjonowanej populacji NSCLC różnica była nieznamienna).

Nadal w pełni nie poznano roli przedoperacyjnej chemioterapii w NSCLC i jej wartości w porównaniu z chemioterapią pooperacyjną. W badaniu *Chemotherapy for Early Stages Trial* (ChEST) leczenie chirurgiczne poprzedzone 3 cyklami chemioterapii według schematu gemcytabina/cisplatylna pozwoliło uzyskać 6-procentowy wzrost wartości wskaźnika przeżycia wolnego od progresji i 7-procentowy wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia (abstr. 7507). Pomimo dobrej tolerancji leczenia (95% chorych otrzymało 2 cykle, a 85% chorych — 3 cykle) i względnie wysokiego odsetka odpowiedzi zysk odnieśli tylko chorzy w IIB i III stopniu zaawansowania. Wyniki badania ChEST są odmienne od wyników odnotowanych w innych badaniach dotyczących przedoperacyjnej chemioterapii i wymagają ostrożnej interpretacji. W pośrednim porównaniu przed- i pooperacyjnej chemioterapii w NSCLC na podstawie systematycznego przeglądu badań z losowym doбором chorych (abstr. 7546) nie wykazano różnic pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,96, 95% CI: 0,74–1,26) i czasu całkowitego przeżycia (HR = 0,99, 95% CI: 0,81–1,21).

W leczeniu rozsianego NSCLC standardem postępowania są 3–4 kursy chemioterapii opartej na pochodnych cisplatylny. W badaniu Ciuleanu i wsp. (abstr. 8011) chorych z odpowiedzią po 4 kursach standardowej chemioterapii przydzielano losowo do grupy objętej obserwacją lub do grupy, w której stosowano leczenie konsolidujące pemetrekselem prowadzone aż do progresji choroby. Podawanie pemetreksedu, przy akceptowalnej, ale zaznaczonej toksyczności, pozwoliło na wydłużenie czasu do progresji zwłaszcza u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (p < 0,00001). Z kolei w badaniu japońskim leczenie konsolidujące z zastosowaniem drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — gefitynibu — po podaniu 3 kursów chemioterapii pozwoliło uzyskać wydłużenie czasu do progresji (HR = 0,68, 95% CI: 0,57–0,80, p < 0,001) i czasu całkowitego przeżycia (HR = 0,79, 95% CI: 0,65–0,98; p = 0,03) w podgrupie chorych na raka gruczołowego (abstr. 8012). Metaanaliza badań z randomizacją, która łącznie z badaniem CEOG objęła ponad 3000 chorych, pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków: zastosowanie konsolidującej chemioterapii lub TKI pozwala wydłużyć czas do progresji, zwłaszcza u chorych na raka gruczołowego (abstr. 8013). Towarzyszy temu jednak wzrost toksyczności i pogorszenie jakości życia. Konieczne jest zatem poszukiwanie dodatkowych wskaźników molekularnych związanych z korzyścią z wydłużonego leczenia.

Wśród doniesień na temat terapii celowanych wiele kontrowersji wzbudziło przedstawione w sesji plenarnej badanie FLEX, porównujące u chorych na zaawansowanego NSCLC z ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *endothelial growth factor*) chemioterapię z dodatkiem cetuksymabu lub bez niego (abstr. 3). Pod wpływem cetuksymabu uzyskano co prawda znamienne wydłużenie całkowitego przeżycia (HR = 0,871; 95% CI: 0,762–0,996; p = 0,0044), ale bezwzględny zysk wyniósł zaledwie 1,2 miesiąca, przy ogromnym koszcie wydłużenia życia o rok, szacowanym na około 540 000 dolarów. Mediana całkowitego przeżycia była dłuższa dla rasy azjatyckiej w porównaniu z kaukaską (odpowiednio 19,5 i 9,6 miesiąca), co jest prawdopodobnie wynikiem większego udziału chorych na raka gruczołowego, kobiet niepalących tytoniu i lepszego stanu ogólnego chorych w tej grupie. W badaniu INTEREST, porównującym gefitynib i docetaksel w leczeniu II linii chorych na zaawansowanego NSCLC, nie wykazano związku żadnego markera molekularnego z odpowiedzią na leczenie gefitynibem, natomiast mutacja genu miała korzystny wpływ na rokowanie w obu porównywanych grupach (abstr. 8001). W leczeniu II linii chorych na zaawansowanego NSCLC standardem u wybranych chorych pozostaje monoterapia docetaksemem. W metaanalizie 5 randomizowanych badań tę formę leczenia porównano z polichemioterapią z użyciem różnych leków stosowanych w NSCLC: gemcytabiny, irynotekanu, cisplatyny, winorelbiny czy docetakselu (abstr. 8052). Polichemioterapia pozwoliła uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, ale bez wpływu na całkowite przeżycie (HR = 0,97, 95% CI: 0,80–1,18; p = 0,70).

Wyniki 2 badań dotyczących nowych schematów chemioterapii w postaci rozległej (ED, *extensive disease*) drobnokomórkowego raka płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) nie pozwalają na zmianę dotychczasowego standardu, jakim jest schemat etopozyd/cisplatyna (EP) (abstr. 7512 i 7513). Połączenie cisplatyny z lekami hamującymi topoizomerazę I (enzym uczestniczący w replikacji DNA): irynotekaniem czy topotekaniem nie wykazało ich wyższości nad schematem leczenia EP, przy znacznej toksyczności hematologicznej schematu zawierającego topotekan.

### Nowotwory przewodu pokarmowego (Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz)

Istotnym elementem leczenia celowanego jest właściwy dobór chorych. Ważnym osiągnięciem w tej dziedzinie jest określenie roli zaburzeń genu *KRAS* u chorych na raka jelita grubego otrzymujących cetuksymab. W dwóch badaniach: CRYSTAL (irynotekan, 5 fluorouracyl, leukoworyna + cetuksymab; (abstr. 2) oraz

OPUS (irynotekan, 5 fluorouracyl, leukoworyna ± cetuksymab) (abstr. 4000) zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu wolnego od progresji pod wpływem dołączenia cetuksymabu do chemioterapii dotyczyło wyłącznie chorych bez mutacji genu *KRAS*. Występująca w około 40% raków jelita grubego mutacja genu *KRAS* w kodonie 12/13 jest zatem negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie cetuksymabem. Poznanie tej zależności ma istotne praktyczne znaczenie, ponieważ pozwala uniknąć niepotrzebnej toksyczności i obniża koszty leczenia. Na podstawie najnowszych badań w maju 2008 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) rozszerzyła wskazania do stosowania cetuksymabu w raku jelita grubego, ale wyłącznie u chorych bez mutacji genu *KRAS* [7]. Pod względem klinicznym ważna jest możliwość oceny mutacji genu *KRAS* przy zastosowaniu ilościowej techniki polimerazy łańcuchowej (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). W dyskusji podkreślano, że poza mutacją genu *KRAS* nie ma innych czynników predykcyjnych w kwalifikacji chorych do leczenia cetuksymabem; nie jest nim zwłaszcza nadekspresja EGFR.

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 [8, 9]. Stan dMMR określa oceniona immunohistochemicznie ekspresja białek MMR — metoda dostępna w większości pracowni patomorfologicznych. W przedstawionej metaanalizie badań dotyczących chemioterapii uzupełniającej zawierającej 5-fluorouracyl u chorych na raka jelita grubego w II i III stopniu zaawansowania klinicznego (abstr. 4008), w podgrupie z II stopniem zaawansowania chemioterapia u chorych z cechą dMMR związana była wręcz z niewielką tendencją do krótszego czasu do nawrotu i czasu przeżycia.

W innym doniesieniu potwierdzono wykazaną wcześniej w badaniu MOSAIC [10] korzyść z dołączenia oksaliplatyny do schematu opartego na 5-fluorouracylu w uzupełniającym leczeniu raka jelita grubego (abstr. LBA 4005). W grupie otrzymującej schemat zawierający oksaliplatynę uzyskano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu (HR = 0,81; p = 0,002) i całkowitego przeżycia (HR = 0,85; p = 0,06), niezależnie od wieku leczonych chorych.

W porównaniu skuteczności schematu de Gramont ze schematem z dodatkiem irynotekanu (FOLFIRI) u chorych po resekcji przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego nie wykazano różnic w zakre-

sie czasu wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia (abstr. LBA 4013). Najbardziej wartościowym sposobem leczenia przerzutów do wątroby jest zatem nadal ich wycięcie, a chemioterapia ma jedynie dodatkowy efekt.

Wartość leczenia uzupełniającego gemcytabiną w raku trzustki była przedmiotem badania CONKO 001 (abstr. LBA4504). W badaniu tym, obejmującym chorych po resekcji (R0; R1), 6-miesięczne leczenie uzupełniające gemcytabiną w schemacie 1 g/m<sup>2</sup> 1, 8, 15 co 28 dni wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od choroby (odpowiednio 13 i 7 miesięcy;  $p < 0,001$ ) i całkowitego przeżycia (22 i 20 miesięcy;  $p = 0,005$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w miejscowo zaawansowanym raku trzustki zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z radioterapią w dawce całkowitej (TD, *total dose*) = 50,4 Gy/28 fr pozwoliło wydłużyć czas całkowitego przeżycia mimo braku różnic w zakresie czasu wolnego od progresji i odsetka odpowiedzi (abstr. 4506). W innym badaniu, obejmującym chorych z progresją nowotworu w trakcie leczenia gemcytabiną (abstr. 4508), schemat zawierający oksaliplatynę i 5-fluorouracyl okazał się skuteczniejszy niż monoterapia 5-fluorouracylem (odpowiednio 28 i 13 tygodni;  $p = 0,014$ ).

W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka wykazano podobną skuteczność schematu zawierającego docetaksel i cisplatynę oraz standardowego schematu FLC (5-fluorouracyl/leukoworyna/cisplatyna) przy dobrej tolerancji obu metod (abstr. 4512). W badaniu Igaki i wsp. (abstr. 4510) porównano dwa schematy leczenia płaskonabłonkowego raka piersiowego odcinka przełyku w II i III stopniu zaawansowania klinicznego: przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię FP (fluorouracyl/cisplatyna) w połączeniu z przezklatkową resekcją z limfadenektomią  $D > 2$ . Chemioterapia poprzedzająca leczenie chirurgiczne wiązała się z wydłużeniem czasu przeżycia (DFS: HR = 0,76;  $p = 0,04$ , OS: HR = 0,64,  $p = 0,014$ ). Tak zachęcające wyniki mogą być zapowiedzią powstania nowego standardu w leczeniu płaskonabłonkowego raka odcinka piersiowego przełyku w II i III stopniu zaawansowania klinicznego.

## Rak piersi (Jacek Jassem)

Rak piersi stanowi najczęstszy temat doniesień podczas kongresów ASCO. W tym roku stanowiły one niemal co dziesiątą pracę, spośród których jedynie 4% udało się zaprezentować podczas „Spotkania po ASCO”. Wśród wybranych zagadnień znalazły się: postępy w hormono- i chemioterapii uzupełniającej, kliniczne zastosowanie osiągnięć biologii molekularnej, terapie celowane oraz przerzuty do mózgu.

W leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych hormonoterapia uzupełniająca tamoksyfenem wiąże się z niekwestionowaną korzyścią kliniczną. Optymalny czas hormonoterapii pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. W badaniu *Adjuvant Tamoxifen Treatment — offer more* (aTTom) porównano wyniki 5- i 10-letniego leczenia z zastosowaniem tamoksyfenu (abstr. 513). Wydłużenie terapii niezamiennie zmniejszało ryzyko nawrotu, przy zwiększonym odsetku powikłań i wtórnych raków trzonu macicy. Należy jednak pamiętać, że w badaniu aTTom u około 40% chorych nie oceniono wyjściowo stanu ekspresji ER i PgR. W efekcie szacuje się, że chore z ujemnymi receptorami steroidowymi stanowiły około 15% badanych. Oprócz tego wiele chorych, które w losowym podziale przydzielono do grupy objętej 10-letnią kuracją, zrezygnowało z niej w kolejnych latach po randomizacji. Połączone wyniki 5 badań oceniających przedłużone leczenie tamoksyfenem: ATLAS, aTTom oraz 3 mniejsze badania, obejmujące około 20 000 chorych, sugerują zmniejszenie ryzyka nawrotu pod wpływem leczenia trwającego ponad 5 lat. Konieczna jest jednak długotrwała obserwacja w celu oceny ostatecznego efektu leczenia i jego bezpieczeństwa. Ponadto wyniki te należy rozpatrywać w kontekście roli inhibitorów aromatazy. Potencjalna przydatność przedłużonego leczenia tamoksyfenem może dotyczyć chorych przed menopauzą, z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami aromatazy oraz chorych, u których nie stwierdza się polimorfizmu genu CYP2D6.

Duże zainteresowanie podczas kongresu ASCO wzbudziło badanie austriackiej grupy badawczej ABCSG-12, dotyczące roli kwasu zoledronowego w uzupełniającym leczeniu hormonalnym chorych przed menopauzą (abstr. 4). W badaniu tym chore po farmakologicznej kastracji przydzielano losowo 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. W badaniu potwierdzono wysoką skuteczność uzupełniającej hormonoterapii u chorych przed menopauzą z guzem wykazującym ekspresję receptorów steroidowych (po 5 latach DSF 94% i OS 98%). Stanowi to kolejny dowód, że stan przedmenopauzalny nie powinien automatycznie stanowić kryterium kwalifikacji do chemioterapii, co często obserwuje się w Polsce. W badaniu nie wykazano różnicy pomiędzy tamoksyfenem i anastrozolem, co prawdopodobnie wiąże się z dominującym działaniem analogu LHRH u kobiet przed menopauzą. Rola kastracji u chorych przed menopauzą jest obecnie przedmiotem dwóch toczących się badań: SOFT i TEXT. Z kolei dołączenie kwasu zoledronowego, niezależnie od stosowanej hormonoterapii, wiązało się z wydłużeniem czasu

wolnego od choroby w tym zarówno ryzyka wznowy miejscowej, jak i przerzutów odległych (HR = 0,643, 95% CI: 0,46–0,91, p = 0,011). Towarzystwo temu nieznamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (HR = 0,595, 95% CI: 0,32–1,11, p = 0,101). Fakt, że kwas zoledronowy nie tylko hamuje aktywność osteoklastów nie jest nowością. W badaniach przedklinicznych wykazano bowiem, że lek ten zapobiega naciekaniu podścieliska, działa antyadhezyjnie i antyangiogennie oraz indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych. W dyskusji wyników tego badania zwracano uwagę, że w tej podgrupie chorych kastracja w połączeniu z tamoksyfenem nie jest standardem postępowania. Ponadto wśród chorych z ekspresją receptorów steroidowych można wyróżnić podgrupy o różnym rokowaniu, czego nie uwzględniono w prezentowanym badaniu.

W kolejnym badaniu (CALBG 79809) kwas zoledronowy stosowano w profilaktyce utraty masy kostnej u chorych po wcześniejszej menopauzie spowodowanej chemioterapią (abstr. 512). Zjawisko to dotyczy około 50–70% chorych przed menopauzą, wiąże się z wiekiem i stosowanym schematem chemioterapii i może mieć charakter przejściowy. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg co 3 miesiące w połączeniu z preparatami wapnia i witaminy D stosowano od początku chemioterapii lub po roku od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego. Niezależnie od tego chore mogły kontynuować leczenie tamoksyfenem po zakończeniu chemioterapii. Kwas zoledronowy był dobrze tolerowany i skutecznie zapobiegał utracie masy kostnej. Nadal jednak nie poznano optymalnego sposobu i czasu podawania leku (trwa analiza dotycząca tego ostatniego zagadnienia). Pomimo pewnych ograniczeń wyniki obu prezentowanych badań dotyczących kwasu zoledronowego są zachęcające, chociaż nie stanowią jeszcze podstawy do zmiany standardów postępowania.

W odniesieniu do uzupełniającej chemioterapii dodanie gemcytabiny do terapii paklitaksel w schemacie 4 × AC → 4 × paklitaksel (badanie tAnGo) nie miało wpływu na żaden ze wskaźników przeżycia (abstr. 506). W badaniu przedstawionym przez Mussa i wsp. (abstr. 507) obejmującym chore w wieku ≥ 65 lat chemioterapia uzupełniająca przy użyciu klasycznych schematów CMF lub AC okazała się skuteczniejsza od doustnej monoterapii kapecytabiną w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie.

W grupie doniesień dotyczących leczenia celowanego w badaniu II fazy porównano dwie strategie leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją HER2 (abstr. 1014). Chore losowo przydzielano do grupy, w której stosowano monoterapię trastuzumabem z podaniem docetakselu dopiero w momencie progresji lub do grupy, w której stosowano równocześnie oba leki. Badanie wykazało niez-

mienne różnice w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia (odpowiednio HR = 1,21, 95% CI: 0,76–1,94, p = 0,42 i HR = 1,45, 95% CI: 0,87–2,41, p = 0,15). Aczkolwiek ze względu na niewielką liczbę chorych wyniki te należy interpretować ostrożnie, w niektórych sytuacjach klinicznych można rozważyć mniej toksyczną strategię sekwencyjną. Druga praca w tej grupie dotyczyła toczącej się od lat dyskusji na temat celowości kontynuacji leczenia trastuzumabem po progresji w trakcie podawania tego leku (abstr. 1025). W badaniu tym chore po progresji w trakcie pierwszorazowego leczenia zawierającego trastuzumab otrzymywały monoterapię kapecytabiną z kontynuacją lub bez kontynuacji podawania trastuzumabu. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach III fazy z powodu niewystarczającego naboru chorych nie udało się uzyskać rozstrzygających wyników. Zaobserwowano co prawda wyższy odsetek odpowiedzi i wydłużenie czasu do progresji, ale wynik w odniesieniu do całkowitego przeżycia nie osiągnął znamienności. W badaniu. O'Shaughnessy i wsp. (abstr. 1015) chorzy z progresją w trakcie leczenia trastuzumabem otrzymywali lapatynib (niskocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych) z kontynuacją lub bez kontynuacji podawania trastuzumabu. W przypadku progresji po 4 tygodniach leczenia lapatynibem możliwe było przejście chorych do grupy otrzymującej oba leki. Schemat dwulekowy pozwolił uzyskać wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z monoterapią lapatynibem (odpowiednio 12 i 8 tyg., p = 0,008).

Poszukiwanie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie lapatynibem było przedmiotem retrospektywnej analizy materiału pochodzącego z dwóch randomizowanych badań z udziałem tego leku (abstr. 1007). W badaniu przeanalizowano wartość predykcyjną ekspresji receptorów HER2 i EGFR ocenionych immunohistochemicznie i z zastosowaniem reakcji odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*), a ponadto oceniono metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) rolę amplifikacji obu genów. Wyniki potwierdziły silną zależność pomiędzy nadekspresją i amplifikacją HER2 (89% zgodności, 95% CI: 87–91%). W grupie ze średnią ekspresją HER2 (2+) amplifikację stwierdzono w około 52% przypadków, natomiast w grupie ze słabą ekspresją (0 lub 1+) — w około 9%. Istotne, że heterogenność w amplifikacji HER2 w kilku wycinkach z tego samego guza była śladowa (0,4%). Z kolei ekspresję EGFR o różnym stopniu nasilenia stwierdzono tylko w 28% guzów, przy czym w większości przypadków była ona słaba. Korzyść kliniczną związaną z leczeniem lapatynibem odniosły wyłącznie chore, u których stwierdzono nadekspresję lub amplifikację HER2, natomiast nie miał na nią wpływu stan EGFR. Do-

tychczas nie wyjaśniono, czy wynika to z mniejszej roli, jaką odgrywa EGFR w patogenezie raka piersi w porównaniu z HER2, czy wiąże się z działaniem lapatynibu wyłącznie poprzez receptor HER2.

Kontrowersyjna pozostaje nadal rola monoklonalnego przeciwciała — bewacyzumabu — u chorych na zaawansowanego raka piersi. W badaniu Miles i wsp. (abstr. LBA1011) stosowano docetaksel w monoterapii lub w połączeniu z dwiema dawkami bewacyzumabu: 7,5 mg/kg co 2 tygodnie lub 15 mg/kg co 3 tygodnie. Co prawda uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia do progresji, jednak bezwzględna różnica była marginalna (odpowiednio 8 i 8,7 miesiąca), co przy bardzo wysokich kosztach leczenia nie pozwala na przyjęcie tej metody jako postępowania standardowego.

W związku z wydłużeniem przeżycia chorych w wyniku poprawy metod leczenia systemowego i lepszej opieki objawowej oraz postępu diagnostyki obrazowej coraz większe znaczenie nabiera problemem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dotyczy on nie tylko u chorych na raka piersi, ale również NSCLC, raka nerki, guzów przewodu pokarmowego i innych nowotworów. W ostatnich latach przedmiotem szczególnego zainteresowania były chore na raka piersi z nadekspresją i/lub amplifikacją HER2. W jednym z badań przeanalizowano ryzyko przerzutów do mózgu w zależności od fenotypu raka piersi (abstr. 1010). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że ryzyko przerzutów do OUN jest największe u chorych z cechą HER2 i u chorych z tak zwanym guzem „potrójnie ujemnym” (*triple negative*), czyli brakiem ekspresji receptorów steroidowych i HER2. Czynnikiem zwiększonego ryzyka były także: wiek poniżej 50 lat, miejscowe zaawansowanie nowotworu, przerzuty do pachowych węzłów chłonnych i pozaczaszkowy rozsiew nowotworu. Czas do wystąpienia przerzutów był najkrótszy dla fenotypów *triple negative* i HER2 (odpowiednio 22 i 30 miesięcy), a rokowanie najgorsze w grupie *triple negative*. W badaniu prowadzonym w kilku polskich ośrodkach (Warszawa, Białystok, Opole, Gdańsk, Szczecin, Lublin) we współpracy z *Indiana University* i *National Cancer Institute* w Bethesda (abstr. 1019), którego wyniki przedstawiała autorka niniejszego sprawozdania, udało się wyodrębnić profil ekspresji 13 genów związany z ryzykiem wczesnych przerzutów do mózgu u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2. Ryzyko przerzutów do mózgu w ciągu 3 lat od rozpoznania guza pierwotnego w grupie wysokiego ryzyka było ponad 5-krotnie wyższe niż u pozostałych chorych. Wyniki te wymagają jeszcze walidacji przeprowadzonej wśród niezależnej grupy chorych, niemniej pozwalają lepiej zrozumieć patofizjologię przerzutów do mózgu i mogą stanowić punkt wyjścia do opracowywania nowych strategii zapobiegawczych i leczniczych.

## Rak nerki (Cezary Szczylik)

Do grupy leków celowanych stosowanych w raku nerki dołączył nowy preparat z grupy inhibitorów szlaku mTOR — everolimus (abstr. LBA5026). Zastosowanie leku u chorych na rozsianego raka nerki z progresją po leczeniu sunitynibem lub sorafenibem pozwoliło 2-krotnie wydłużyć czas do progresji (4 miesiące vs. 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej). U większości chorych na zaawansowanego raka nerki dochodzi do progresji, dlatego blokowanie proliferacji przez szlak mTOR stwarza nową możliwość terapeutyczną. Przedstawiono również aktualizację wyników opublikowanego wcześniej badania, w którym porównano leczenie interferonem i sunitynibem w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki (abstr. 5024). Stwierdzono utrzymującą się korzyść z leczenia sunitynibem zarówno w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, jak i czasu przeżycia wolnego od choroby (odpowiednio 5 i 11 miesięcy,  $p < 0,00001$ ). Korzyści tej towarzyszyło jednak istotne ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zespołu zmęczenia, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i zespołu ręka–stopa. Znaczną część omówienia poświęcono bezpieczeństwu terapii celowanej raka nerki i konieczności monitorowania działań niepożądanych. W praktyce klinicznej najczęściej występuje nadciśnienie tętnicze odporne na leki przeciwnadciśnieniowe, także u chorych z wcześniejszą skuteczną kontrolą farmakologiczną. Nierzadkie są również wymagające interwencji laryngologicznej krwotoki z błon śluzowych nosa oraz powikłania hematologiczne. Co zastanawiające, w badaniach klinicznych w grupie 790 leczonych chorych otrzymujących VEGFr-TKI nie zaobserwowano ani jednego ostrego krwawienia śródczaszkowego, podczas gdy w otwartym programie dostępu do leczenia tymi preparatami powikłanie to wystąpiło u 7% chorych z przerzutami do OUN i we wszystkich przypadkach miało śmiertelny przebieg [11, 12]. Tę rozbieżność można tłumaczyć staranną kwalifikacją chorych do badań III fazy, w szczególności wyłączeniem chorych z przerzutami do OUN. Niezależnie od tego należy pamiętać, że automatyczne przenoszenie wyników badań klinicznych do praktyki klinicznej, w której z reguły nie stosuje się tak restrykcyjnych kryteriów doboru chorych, może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zaskakujących, ciężkich powikłań. Pewnym rozczarowaniem tegorocznego kongresu ASCO w zakresie terapii celowanych raka nerki jest utrzymujący się brak czynników predykcyjnych pozwalających na racjonalną kwalifikację do leczenia tymi preparatami. Celu tego na pewno nie spełnia opracowany przez Motzera i wsp. w latach 90. wskaźnik rokowniczy *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC).

## Inne nowotwory urologiczne (Rafał Dziadziuszko)

W leczeniu uzupełniającym nasieniaków w I stopniu zaawansowania (IA: T1N0M0 i IB T2-4N0M0 wg TNM) standardem postępowania jest uzupełniająca radioterapia okolicy okołoaortalnych węzłów chłonnych. U chorych z cechą T1 i T2 lub przeciwwskazaniami do radioterapii można rozważyć ścisłą obserwację. W badaniu Oliver i wsp. (abstr. 1) zaprezentowanym podczas sesji plenarnej ASCO 2008 wykazano, że podanie jednego kursu chemioterapii zawierającego karboplatynę (AUC = 7) jest równie skuteczne co uzupełniająca radioterapia. Ponadto zastosowanie karboplatyny wiązało się ze zmniejszeniem o 78% ryzyka zachorowania na nasieniaka drugiego jądra. Ocena rzeczywistych korzyści i późnych powikłań tej metody wymaga jednak dłuższej obserwacji. Nawroty w przebiegu nasieniaka w I stopniu zaważowania po orchidektomii poddano analizie w pracy Mead i wsp. (abstr. 5020). Porównano stosowane w kilku badaniach klinicznych schematy uzupełniającej radioterapii: tak zwana „psia łapa” vs. wyłącznie okołoaortalne węzły chłonne [w obu ramionach badania dawka całkowita TD = 30 Gy/15 fr., TD = 20 Gy/10 fr. vs. TD = 30 Gy/15 fr. na obszar okołoaortalnych węzłów chłonnych oraz radioterapię vs. 1 cykl chemioterapii z udziałem karboplatyny przy obszarze pod krzywą (AUC, *area under curve*) wynoszącym 7. We wszystkich grupach uzyskano znakomite wyniki leczenia (4 zgony na 2466 leczonych chorych), przy wyjątkowo rzadkich nawrotach po 3 latach (0,2%). Lokalizacja nawrotu była przy tym uzależniona od typu zastosowanego leczenia. W przypadku tak zwanej „psiej łapy” do nawrotu dochodziło w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia i szyi, przy radioterapii wyłącznie na obszar węzłów chłonnych okołoaortalnych — w obrębie miednicy, a przy zastosowaniu karboplatyny — w obrębie węzłów chłonnych jamy brzusznej. W przypadku stosowania karboplatyny celowe jest zatem wykonanie kontrolnych badań tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej po 12 i 24 miesiącach od zakończenia leczenia, nie ma natomiast potrzeby ich kontynuowania w następnych latach.

W raku stercza po wyczerpaniu możliwości hormonoterapii dotychczas stosowano chemioterapię zawierającą mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem, taksoidy (docetaksel lub paklitaksel) lub estramustynę w połączeniu z winblastyną lub etopozydem. 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 5005). Ponadto dodanie do octa-

nu abirateronu niskich dawek deksametazonu wydłuża czas do progresji. Drugim obiecującym lekiem jest drobnocząsteczkowy inhibitor receptora androgenowego MDV3100 (abstr. 5006). Towarzyszący progresji nowotworu wzrost stężenia antygenu swoistego dla prostaty (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. Inhibitor MDV3100 hamuje translokację receptora androgenowego do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA. W badaniu oceniono tolerancję, farmakokinetykę i aktywność przeciwnowotworową preparatu na podstawie oceny stężenia PSA, krążących komórek nowotworowych i badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*). Wykazano obiecującą aktywność przeciwnowotworową oraz zależność efektu od dawki MDV3100, przy dobrej tolerancji.

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka dróg moczowych po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej cisplatynę porównano opiekę objawową z udziałem lub bez udziału chemioterapii zawierającej nową półsyntetyczną pochodną alkaloidów *Vinca* trzeciej generacji — winfluninę. Lek okazał się dobrze tolerowany i wydłużył czasu całkowitego przeżycia (abstr. 5028).

## Guzy ośrodkowego układu nerwowego (Rafał Dziadziuszko)

Glejak wielopostaciowy mózgu (GBM, *glioblastoma multiforme*) należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Badanie III fazy u chorych na GBM z zastosowaniem doustnego inhibitora kinaz serynowo-treoninowych PKC $\beta$  i AKT — enzastauryny — nie przyniosło przełomu. Skuteczność leku była podobna do tradycyjnie stosowanej w leczeniu nawrotów lomustyny (abstr. 2005). Obiecujące są natomiast wyniki połączenia irynotekanu z bewacyzumabem w nawrotowym, opornym na leczenie GBM. W porównaniu z danymi historycznymi uzyskano wyższy o 20–30% odsetek odpowiedzi oraz wydłużenie do ponad 9 miesięcy czasu przeżycia (abstr. 2010b). Z kolei w badaniu RESCUE wykazano, że u chorych z progresją w trakcie lub po zakończeniu radioterapii skojarzonej z temozolomidem intensyfikacja podawania tego leku w formie ciągłej dawki dziennej 50 mg/m<sup>2</sup> w cyklach co 28 dni pozwala uzyskać korzystny efekt w porównaniu z innymi lekami, na przykład lomustyną (abstr. 2010). Obiecujące są również próby czynnej immunoterapii glejaków. Uzasadnieniem dla tej metody jest charakterystyczna dla GBM mutacja receptora dla naskórkowego czynnika

wzrostu (EGFR) obejmująca delecję egzonów 2.–7. (część zewnątrzkomórkowa) i jego konstytutywna aktywacja (~ 50% chorych), a także reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) w komórkach nowotworu. Wyniki pierwszych prób, w których temozolomid kojarzono ze szczepionką przeciw receptorowi EGFRvIII (CDX-110) (abstr. 2011) oraz z białkiem otoczki wirusa CMV pp65 (abstr. 2042), są bardzo zachęcające.

## Leczenie wspomagające (Renata Zaucha)

Kliniczne standardy postępowania powinny się opierać na „medycynie faktów” (EBM, *evidence-based medicine*), czyli krytycznej interpretacji wyników badań klinicznych III fazy i metaanaliz. Istotnym elementem każdego badania klinicznego jest jakość danych będących podstawą analiz. W badaniu *Research Adverse Drug Events and Reports* (RADAR) (abstr. 6588) oceniono jakość raportów dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, *serious adverse events*) u chorych leczonych imatynibem w ramach 14 badań klinicznych III fazy. Kompletność informacji dotyczących przyczyn powikłań w formularzach SAE i w danych źródłowych wynosiła odpowiednio 26% i 93%, a oszacowane ryzyko wystąpienia niepożądanego zdarzenia odpowiednio 5,9% i 12,1% ( $p < 0,05$ ). Tak znaczny stopień niedorejestrowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych stwarza wysokie ryzyko nieoczekiwanych powikłań u chorych otrzymujących następnie to samo leczenie w praktyce klinicznej. Należy zatem zwrócić szczególną uwagę na jakość danych gromadzonych podczas badań klinicznych i odpowiednio skoordynować pracę zespołu badawczego.

Około 3 miliony nowych zachorowań na nowotwory w świecie dotyczy chorych po 65 rż. i właściwa ocena ich stanu ma zasadnicze znaczenie w podejmowaniu decyzji leczniczych. Co ważne, niezależnie od większego ryzyka powikłań starsi chorzy odnoszą z leczenia podobną korzyść jak chorzy w młodszym wieku (abstr. 610, 6500, 9507). W ocenie stanu zdrowia starszych chorych zaleca się stosowanie Całościowej Oceny Geriatrycznej (COG, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w której mieszczą się między innymi skala Katza — ocena podstawowych czynności życiowych, skala Lawtona — ocena złożonych czynności życiowych oraz skala Barthel — ocena sprawności chorego. Okazało się jednak, że w Stanach Zjednoczonych tylko 12% onkologów stosuje w praktyce klinicznej tę skalę. Można sądzić, że w Polsce w kwalifikacji do leczenia osób w starszym wieku kryteria COG stosuje się jeszcze rzadziej. W badaniu Gronberga i wsp. (abstr. 9506) oceniono wartość rokowniczą nowej skali

oceny wpływu chorób współistniejących *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) poddanych chemioterapii. Wartość CIRS-G (w zakresie 0–56) obliczono na podstawie 14 skal (każda 0–4). Średnia wartość CIRS-G w grupach  $\geq 75$  i  $< 75$  lat wyniosła odpowiednio 8 i 6 ( $p = 0,001$ ), przy czym CIRS-G  $\geq 3$  znamienne wiązało się z gorszą jakością życia (QoL, *quality of life*) mierzoną w skali EORTC QLQ 30. Zmiana QoL w trakcie leczenia była podobna we wszystkich grupach, niezależnie od wartości CIRS-G i nie różniła u starszych i młodszych chorych. Ponadto wartość CIRS-G nie wpływała na całkowity czas przeżycia, a korzyści z leczenia były niezależne od wieku.

W dwóch innych badaniach przeprowadzonych przez *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG)/*Mayo Clinic Cancer* oraz Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (abstr. 9515, 9516) wykazano, że QoL w chwili rozpoznania (a w szczególności kondycja fizyczna i umysłowa, wyczerpanie, duszność, ból, nudności/wymioty, utrata apetytu) są niezależnym i silnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia u chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe.

Obniżenie sprawności fizycznej jest częstym objawem chorób nowotworowych lub towarzyszy ich leczeniu. Zmęczenie (CRF, *cancer-related fatigue*) występuje u 80–85% chorych na nowotwory stanowi więc istotny problem kliniczny. Znanymi czynnikami ryzyka zespołu zmęczenia jest niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia immunologiczne, niewydolność krążeniowo-oddechowa, atrofia mięśni oraz depresja. Dotychczas nie znaleziono skutecznego leczenia farmakologicznego zespołu zmęczenia, zatem zainteresowanie wzbudziła praca oceniająca wpływ wysiłku fizycznego na QoL u chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię z autoprzeszczepieniem komórek hematopoetycznych (abstr. 9502). W grupie badanej stosowano przez 5 dni w tygodniu ogólnousprawniające ćwiczenia ( $3 \times 20$  min, w połączeniu z 10-minutowym kontrolowanym wysiłkiem na ergometrze), natomiast w grupie kontrolnej ćwiczenia były dowolne. Stan fizyczny chorych oceniono spiroergometrycznie na podstawie stężenia mleczanów we krwi, a ocenę układu odpornościowego przy zastosowaniu cytometrii przepływowej. Okazało się, że ćwiczenia fizyczne poprawiały znamienne stan sprawności chorych, zwiększały wskaźniki utlenowania, obniżały poczucie zmęczenia i zmniejszały zapotrzebowanie na leki przeciwwymiotne. Ponieważ jednak intensywne ćwiczenia fizyczne często przekraczają możliwości wielu chorych z ciężką postacią CRF, chorzy powinni je wykonywać pod kontrolą fizjoterapeutów.



W innej pracy (abstr. 9514) przedstawiono próbę zapobiegania zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej u chorych na raka jelita grubego leczonych pochodnymi fluorouracylu. W tym celu stosowano preparat rekombinowanego białka błony śluzowej przewodu pokarmowego (rhITF, *recombinant human intestinal trefoil factor*) odpowiedzialnego za restytucję błony śluzowej po urazach. Lek, podawany 8 razy na dobę przez 14 dni od drugiego cyklu leczenia, był dobrze tolerowany i zmniejszał o 80% objawowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Istotnym objawem niepożądanym niektórych leków celowanych jest działanie kardiotoxyczne. W retrospektywnych analizach obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca występuje u około 20% chorych leczonych sunitynibem. W pracy pochodzącej z Uniwersytetu Stanforda (abstr. 9597) w grupie 48 chorych leczonych tym preparatem (85% z powodu jasnokomórkowego raka nerki) stwierdzono 15-procentowe ryzyko zastoinowej niewydolności krążenia w stopniu 3.–4. W analizie tej czynnikami ryzyka były: choroba wieńcowa ( $p = 0,05$ ), niewydolność serca w wywiadzie ( $p = 0,002$ ) oraz mała wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) ( $p = 0,03$ ). Istnieje zatem konieczność dokładnej oceny kardiologicznej chorych przed leczeniem tym preparatem i w jego trakcie. Należy przy tym pamiętać, że obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca świadczy o już zaistniałej kardiotoxyczności. Niestety w praktyce klinicznej nadal brakuje innych, bardziej czułych wskaźników ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego.

## Raki regionu głowy i szyi (Monika Rucińska)

Równoczesna chemioradioterapia jest zalecaną metodą leczenia oszczędzającego u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowanego raka krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Leczenie sekwencyjne obejmujące indukcyjną chemioterapię zawierające cisplatinę i 5-fluorouracyl, a następnie radioterapię jest przedmiotem kontrowersji. W badaniu TAX 324 opublikowanym w 2007 roku porównano dwa schematy indukcyjnej chemioterapii poprzedzające równoczesną radiochemioterapię [13]. W grupie chorych leczonych z zastosowaniem docetakselu uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi miejscowych, dłuższy czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Przedstawiona podczas tegorocznego kongresu ASCO analiza podgrup w tym badaniu wykazała, że u chorych na raka krtani i gardła dolnego pod wpływem docetakselu uzyskuje się wydłużenie czasu do laryngektomii (tj. z zachowanym narządem), wydłużenie czasu wolnego od progresji i zmniejszenie ryzyka zgonu (abstr. 6031). W innym badaniu

zastosowanie docetakselu poprzedzającego radiochemioterapię pozwoliło zwiększyć odsetek całkowitych regresji oraz zmniejszyć udział ratunkowych zabiegów chirurgicznych w porównaniu z wyłączną radiochemioterapią (abstr. 6000).

Innym lekiem, który w ostatnich latach pozwolił uzyskać postęp w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowane raki głowy i szyi, jest monoklonalne przeciwciężko przeciw EGFR — cetuksymab. Korzyści wykazano, kojarząc cetuksymab zarówno z radioterapią, jak i chemioterapią [14, 15]. Kolejnym logicznym krokiem była ocena odpowiedzi i tolerancji leczenia cetuksymabem w połączeniu z radiochemioterapią. W badaniu II fazy wykazano dobrą tolerancję tej metody (abstr. 6006). W innych dwóch badaniach uzyskano wysoki odsetek remisji pod wpływem cetuksymabu w połączeniu z indukcyjnym leczeniem docetaksemem (abstr. 6001, 6002). Korzyści kliniczne uzyskiwane pod wpływem cetuksymabu u chorych na nowotwory nabłonkowe głowy i szyi najpewniej wiążą się wysokim odsetkiem (około 80%) ekspresji EGFR w tych guzach.

Niedokrwistość jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem ryzyka u chorych na raka głowy i szyi. U chorych z objawową niedokrwistością najczęściej stosuje się przetaczanie masy erythrocytarnej. Pozwala to uzyskać przejściową poprawę stanu ogólnego i parametrów układu czerwono krwinkowego, ale równocześnie wyniki niektórych badań sugerowały niekorzystny wpływ przetoczenia na czas przeżycia. W badaniu Bhide i wsp. (abstr. 6018) kolejny raz wykazano krótszy czas wolny od nawrotu i czas całkowitego przeżycia u chorych poddanych przetoczeniu masy erythrocytarnej. Badanie to nie pozwala jednak rozstrzygnąć, czy gorsze rokowanie rzeczywiście wiąże się z przetoczeniem masy erythrocytarnej, czy też powodem tej interwencji, czyli niedokrwistością. Alternatywę dla stosowania przetoczeń stanowią preparaty rekombinowanej erytropoetyny, jednak w związku z wynikami kilku badań sugerujących pogorszenie przeżycia pod wpływem tych leków zarówno Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), jak i EMEA znacznie ograniczyły wskazania do ich stosowania.

Podobnie jak niedokrwistość hipoksja tkankowa pogarsza wyniki leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi, dlatego też poszukuje się metod zwiększających utlenowanie tkanek. Zastosowanie tirapazaminy, która zwiększa działanie cytotoxyczne radioterapii i chemioterapii w obszarach hipoksji, nie przyniosło jednak oczekiwanej poprawy wyników (abstr. 6008). Wyniki te potwierdzają, że zmniejszenie nasilenia niedokrwistości i hipoksji tkankowej nie przekłada się automatycznie na poprawę skuteczności leczenia.

W postępie dotyczącym nowoczesnych metod diagnostycznych na uwagę zasługuje rola badania PET

w rakach regionu głowy i szyi. Niska wartość predykcyjna testu nie pozwala zalecać tego badania w poszukiwaniu rozsiewu choroby (abstr. 6047), natomiast jest to wskaźnik pozwalający z większą czułością niż badanie CT wykryć zmiany przetrwałe po radiochemioterapii (abstr. 6023).

## Nowotwory ginekologiczne (Aleksandra Łacko)

Chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny w połączeniu z paklitakselem nadal jest najskuteczniejszą metodą leczenia systemowego raka jajnika. Dołączenie topotekanu do standardowej chemioterapii nie przyniosło poprawy wyników leczenia i wiązało się z wyższym ryzykiem powikłań (abstr. 5505). Natomiast na uwagę zasługują wyniki związane z modyfikacją schematu podawania paklitakselu. W japońskim badaniu (abstr. 5506) porównano skuteczność chemioterapii standardowej i z intensyfikacją leczenia paklitakselem (dawka 80 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu w schemacie co 21 dni). Leczenie pozwoliło na wydłużenie czasu wolnego od wznowy (odpowiednio 28 i 17 miesięcy;  $p = 0,0015$ ) oraz 2-letnich przeżyć (odpowiednio 84% i 78%;  $p = 0,05$ ). Wydaje się, że podobnie jak w raku piersi korzyści z modyfikacji schematu podawania paklitakselu wiążą się z potencjalnym efektem antyangiogennej terapii. Z kolei próba leczenia konsolidującego z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego — oregowomabu — tworzącego kompleksy z krążącym CA125 i pobudzającego odpowiedź komórkową organizmu poprzez stymulację limfocytów CD4+ i CD8+, nie przyniosła poprawy wyników (abstr. 5507).

Dotychczas w pełni nie wyjaśniono roli tamoksyfenu w leczeniu opornego na chemioterapię raka jajnika. W badaniu Kristensen i wsp. (abstr. 5508) porównano skuteczność tamoksyfenu w dawce 40 mg/dobę i chemioterapii (paklitaksel w schemacie cotygodniowym lub pegylovana doksorubicyna co 4 tygodnie). Aktywność tamoksyfenu była nieco mniejsza niż chemioterapii. Być może określenie czynników predykcyjnych związanych z odpowiedzią na tamoksyfen pozwoliłoby na poprawę wyników leczenia tym preparatem w wybranej grupie chorych.

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, bowiem leki te indukują wiązania krzyżowe DNA. Obiecującą opcją leczenia wydaje się także blokowanie inhibitorami PARP (*poly ADP-ribose polymerase*) drugiej z dróg naprawy DNA (abstr. 5510). Terapia AZD2281 (niskocząsteczkowym inhibitorem PARP) przy dobrej tolerancji pozwoliła na uzyskanie

wysokiego odsetka odpowiedzi, zwłaszcza u nosicielek mutacji wrażliwych na pochodne platyny. Perspektywy indywidualizacji leczenia stwarza tu wykorzystanie odmienności biologicznej guza, w tym utrata funkcji genów supresorowych.

Zakres wykonanego zabiegu chirurgicznego oraz doświadczenie chirurga mają zasadnicze znaczenie rokownicze u chorych na raka jajnika. Nie u wszystkich chorych korzyści z agresywnej cytoredukcji równoważą ryzyko związane z zabiegiem (abstr. 5541). W grupie najwyższego ryzyka, do której zaliczono chore z dużą masą guza lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego, upośledzonym stanem sprawności i odżywienia oraz wodobrzuszem, optymalna cytoredukcja wiązała się z wysokim ryzykiem zabiegu i nie wydłużała czasu całkowitego przeżycia.

Wskazania do pooperacyjnej radioterapii w raku trzonu macicy są przedmiotem kontrowersji. Dotyczy to zarówno kryteriów kwalifikacji do leczenia, jak i techniki radioterapii [16]. W badaniu PORTEC-1 opublikowanym w 2000 roku pooperacyjna radioterapia z pól zewnętrznych na obszar miednicy mniejszej (EBRT, *external beam radiotherapy*) w grupie średniego i wysokiego ryzyka pozwoliła na zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym (odpowiednio 19% i 5%) [17]. Niepowodzenie EBRT dotyczyło głównie nawrotów w pochwie. W kolejnym badaniu PORTEC-2 porównano zatem EBRT z brachyterapią dopochwową (VBT, *vaginal brachytherapy*) z zastosowaniem wysokiej (HDR, *high dose rate*) lub niskiej (LDR, *low dose rate*) mocy dawki (LBA5503). Czas przeżycia po zastosowaniu EBRT i VBT był podobny, ale inne były lokalizacje nawrotu. W przypadku EBRT nieco niższy był udział nawrotów w miednicy (0,6% vs. 3,5% dla VBT), natomiast częstsze były powikłania ze strony przewodu pokarmowego i gorsza jakość życia. Z kolei u chorych poddanych VBT ryzyko nawrotu w pochwie było niższe (0,9% vs. 1,9% dla EBRT). Korzyść z radioterapii uzupełniającej zarówno w badaniu PORTEC-1, jak i PORTEC-2 wydaje się niewielka, zatem alternatywą pozostaje odroczenie radioterapii do momentu ewentualnego nawrotu miejscowego.

## Radioterapia (Monika Rucińska)

Elektrywna radioterapia OUN (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) dawką całkowitą 25 Gy podaną w 10 frakcjach jest od lat standardem postępowania u chorych na SCLC w stadium choroby ograniczonej (LD, *limited disease*) z całkowitą regresją guza w klatce piersiowej. Korzyść z elektrywnego napromieniania mózgu wyraża się 5,4-procentową bezwzględną różnicą pod względem 3-letniego przeżycia całkowitego [18].

Wyniki badania EORTC 0893-22993 przedstawione na ubiegłorocznym kongresie ASCO uzasadniają również elektywne napromienianie mózgu w stadium choroby rozległej z regresją po chemioterapii. Podczas tegorocznego kongresu porównano kilka schematów elektywnej radioterapii mózgu u chorych na SCLC z postacią LD: standardową dawkę całkowitą 25 Gy podaną w 10 frakcjach (12 dni leczenia), dawkę 36 Gy podaną w 18 frakcjach (24 dni leczenia) oraz dawką zintensyfikowaną — 24 Gy dwa razy dziennie podaną w czasie 16 dni (LBA7514). Nie wykazano różnic w odsetku nawrotów w OUN pomiędzy poszczególnymi dawkami radioterapii, zatem standardem leczenia pozostaje TD = 25 Gy podana w 10 frakcjach. Intrigujące jest, że w przypadku wysokich dawek zaobserwowano większe ryzyko odległych przerzutów i zgonów związanych z progresją choroby.

Z oryginalnymi wykładami dostępnymi w wersji wirtualnej mogą zapoznać się Państwo na stronie [www.asco.org](http://www.asco.org), a z prezentacją z „polskiego ASCO” na stronie [www.poasco.pl](http://www.poasco.pl). Kończąc omówienie prac przedstawionych na „Spotkaniu po ASCO 2008”, pozostaje mieć nadzieję na tradycyjne spotkanie za rok w równie miłej atmosferze.

## Piśmiennictwo

- Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. i wsp. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 983–991.
- Chen H.Y., Yu S.L., Chen C.H. i wsp. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 11–20.
- Zheng Z., Chen T., Li X. i wsp. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 800–808.
- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K i wsp. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5240–5247.
- Taron M., Rosell R., Felip E. i wsp. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 2443–2449.
- Suehisa H., Toyooka S., Hotta K. i wsp. Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3952–3957.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V. i wsp. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374–379.
- Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 609–618.
- Storojeva I., Boulay J.L., Heinemann K. i wsp. Prognostic and predictive relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 2005; 14: 241–249.
- André T., Quinaux E., Louvet C. i wsp. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3732–3738.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
- Pouessel D., Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur. Urol.* 2008; 53: 376–381.
- 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.
- 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.
- Vermorken J., Mesia R., Vega V. i wsp. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy — Results of a randomized phase III (Extreme) study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25: (abstr. 6091).
- Jerezek-Fossa B.A. Postoperative irradiation in endometrial cancer: still a matter of controversy. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 19–33.
- Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. i wsp. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
- Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 476–484.

## Renata Duchnowska

Adres do korespondencji:  
dr med. Renata Duchnowska  
Klinika Onkologii WIM  
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa  
e-mail: rdt@wp.pl