

## Maciej Kawecki

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 197–200. DOI: 10.5603/OCP.2016.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Nowe standardy leczenia nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi opornego na pochodne platyny

W artykule opublikowanym 9 października 2016 roku w *New England Journal of Medicine* Blumenschein i wsp. [1] przedstawili wyniki otwartego badania klinicznego 3. fazy z randomizacją, porównującego niwolumab (w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie) ze standardową chemioterapią jednym lekiem (metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem, w zależności od wyboru badacza) u chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, u których doszło do progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia opartego na pochodnych platyny. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,5 miesiąca u chorych leczonych niwolumabem [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 5,5–9,1] i 5,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących chemioterapię (95% CI 4,0–6,0), co przełożyło się na statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) zgonu 0,70; 97,73% CI 0,51–0,96;  $p = 0,01$ ]. Odsetek odpowiedzi w grupie leczonej niwolumabem był blisko 2-krotnie większy (13,3% vs. 5,8%), a odsetek chorych żyjących po roku był większy o 19% (36,0% vs. 16,6%). Nie odnotowano różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (2,0 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem vs. 2,3 miesiąca u chorych leczonych standardowo; współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,89; 95% CI 0,70–1,13;  $p = 0,32$ ). Leczenie niwolumabem wiązało się także ze zmniejszeniem ryzyka działań niepożądanych (częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni 58,9% vs. 77,5%; stopnia 3. lub 4. 13,1% vs. 35,1%) oraz poprawą parametrów jakości życia ocenianych w trakcie leczenia.

Przedstawione badanie jest pierwszym badaniem klinicznym 3. fazy z randomizacją, w którym wykazano przewagę nowego schematu leczenia (w tym wypadku monoterapii niwolumabem) nad standardową chemio-

terapią u chorych na nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi opornego na pochodne platyny. Na tej podstawie amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała niwolumab w tym wskazaniu. Dotychczas stosowane sposoby leczenia chorych, u których doszło do progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia opartego na pochodnych platyny, obejmowały zwykle podawanie metotreksatu, paklitakselu, docetakselu, cetuksymabu lub 5-fluorouracylu zarówno w terapii radykalnej (neoadiuwantowej i adiuwantowej), jak i w leczeniu paliatywnym. Niestety, jak dotąd nie uzyskano wysokiej jakości dowodów naukowych wskazujących na wpływ tego leczenia na przeżycie całkowite chorych. Wyniki zakończonych już badań klinicznych fazy 2. i 3. rozczarowały, a odnotowana w nich mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie od 3 do 7 miesięcy. Wprowadzenie nowych leków, takich jak afatynib, umożliwiło uzyskanie niezbyt istotnej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, bez jednoznacznego korzystnego wpływu na przeżycie całkowite. W związku z tym niwolumab należy postrzegać jako nowy standard leczenia w tej populacji chorych. Podobne efekty modulacyjnego wpływu na białko zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed cell death protein 1*) odnotowano po zastosowaniu pembrolizumabu w badaniu klinicznym fazy 1b KEYNOTE-012 [2], które także doprowadziło do rejestracji leku przez FDA. Obecnie prowadzonych jest kilka innych badań klinicznych z zastosowaniem leków immunomodulujących lub ich skojarzeniem, wraz z chemioterapią lub bez chemioterapii, które być może przyniosą dalszy postęp w leczeniu systemowym chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.

### Immunoterapia w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1

W wyniku szybkiego rozwoju immuno-onkologii inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego stały się standardem leczenia chorych na płaskonabłonko-

wego i niepłaskonabłonkowego NDRP w drugiej linii. W opublikowanym 10 listopada 2016 roku w *New England Journal of Medicine* artykule Reck i wsp. [3] przedstawili

wyniki badania klinicznego 3. fazy KEYNOTE-024, porównującego pembrolizumab z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego NDRP, wykazującego co najmniej 50-procentową ekspresję liganda zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1, *programmed death ligand-1*). Chorzy na płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego NDRP, bez mutacji w genie naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) i bez translokacji w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*, *anaplastic lymphoma kinase*) otrzymywali pembrolizumab w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie do 35 podań lub dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zgodnie z decyzją badacza (cisplatyna/karboplatyna z pemetrekselem, winorelbina, gemcytabiną lub paklitakselem), w sumie 4–6 cykli. Chorzy, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii, mogli przejść do grupy leczonej pembrolizumabem, jeśli spełniali kryteria kwalifikacji. Badanie zatrzymano po drugiej analizie pośredniej z powodu statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z grupą poddaną chemioterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,60; 95% CI 0,41–0,89;  $p = 0,005$ ), natomiast odsetek chorych żyjących po 6 miesiącach wyniósł 80,2% w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z 72,4% w grupie otrzymującej chemioterapię, a odsetek odpowiedzi odpowiednio 44,8% i 27,8%. Stosowanie pembrolizumabu przyczyniło się także do wydłużenia w sposób istotny statystycznie przeżycia wolnego od progresji choroby do 10,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie poddanej chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,50; 95% CI 0,37–0,68;  $p < 0,001$ ). Działania niepożądane związane

z leczeniem stopnia 3., 4. i 5. były rzadsze w grupie leczonej pembrolizumabem (częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni 73,4% vs. 90,0%, stopnia 3., 4. i 5. — 26,6% vs. 53,3%). Uzyskane wyniki były podobne w grupie chorych na płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego NDRP.

Badania naukowe prowadzone w ostatniej dekadzie tylko w niewielkim stopniu zmieniły leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP, a wyraźne korzyści odnotowano jedynie u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, a więc u około 15% wszystkich chorych na NDRP. Przedstawione wyniki mogą wpłynąć na zmianę standardowego leczenia pierwszej linii u kolejnych 20–30% chorych, wykazujących co najmniej 50-procentową ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych. Zastosowanie pembrolizumabu w tej grupie poprawiło przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odsetek odpowiedzi, a także zmniejszyło częstość występowania działań niepożądanych. Dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-024 przedstawione na 17. Światowym Kongresie Raka Płuca w Wiedniu wykazały poprawę jakości życia (QoL, *quality of life*) oraz wydłużenie czasu do nasilenia objawów choroby w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią. W związku z tym stosowanie pembrolizumabu można uznać za leczenie z wyboru u chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 na co najmniej 50% komórek nowotworowych. Obecnie prowadzone są też inne badania kliniczne z podwójnymi inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego lub z lekami immunomodulującymi stosowanymi w skojarzeniu z chemioterapią, które być może przyczynią się do dalszych zmian w zakresie leczenia pierwszej linii chorych na NDRP.

### Podawanie kwasu zoledronowego w dłuższych odstępach czasowych jako równie skuteczne co standardowe dawkowanie

Podawanie kwasu zoledronowego jest uznanym sposobem zapobiegania niekorzystnym zdarzeniom kostnym w przebiegu chorób nowotworowych oraz leczenia chorych z przerzutami do kości, niemniej jednak stosowane obecnie przerwy między kolejnymi dawkami nie wynikają z silnych dowodów naukowych. W kilku badaniach klinicznych analizowano następstwa rzadszego podawania kwasu zoledronowego, a większość uzyskanych wyników wskazywała na podobieństwo do standardowego dawkowania. W wydanym 3 stycznia 2017 roku numerze *Journal of American Medical Association* Himelstein i wsp. [4] opublikowali wyniki badania klinicznego, którego celem było wykazanie porównywalności standardowego leczenia kwasem zoledronowym podawanym co 4 tygodnie i alternatywnego sposobu podawania co 12 tygodni (badanie typu *non-inferiority*).

Do badania włączono chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi, raka gruczołu krokowego oraz szpiczaka. Pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość występowania co najmniej 1 zdarzenia szkieletowego (klinicznie jawne złamanie, kompresja kręgu, konieczność radioterapii kości lub operacji chirurgicznej). Po okresie obserwacji z medianą 1,2 roku u 29,5% chorych otrzymujących kwas zoledronowy co 4 tygodnie i 28,6% chorych otrzymujących kwas zoledronowy co 12 tygodni odnotowano co najmniej 1 zdarzenie ze strony układu szkieletowego. Na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela, przeprowadzonego w określonej w protokole populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*), wykazano, że skuteczność kwasu zoledronowego podawanego co 12 tygodni nie była gorsza od skuteczności leku dawkowanego standar-

dowo [różnica ryzyka  $-0,3\%$  (1-stronny 95% CI  $-4\%$  do  $\infty$ );  $p < 0,001$  dla *non-inferiority*]. Efekt był niezależny od rodzaju nowotworu. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie średniej oceny dolegliwości bólowych w trakcie badania ( $p > 0,001$ ), niemniej jednak obserwowano statystycznie istotne tendencje w kierunku zwiększonego ryzyka martwicy zuchwy ( $2\%$  vs.  $1\%$ ,  $p = 0,08$ ) oraz statystycznie istotne zwiększenie ryzyka wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi w porównaniu z wartością początkową ( $19,9\%$  vs.  $15,5\%$ ;  $p = 0,02$ ) u chorych otrzymujących kwas zoledronowy co 4 tygodnie w porównaniu z chorymi otrzymującymi lek co 12 tygodni.

W badaniu wykazano, że 12-tygodniowe przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami kwasu zoledronowego należy rozważyć jako możliwy sposób dawkowania leku w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych z przerzutami w kościach w przebiegu szpiczaka oraz raka piersi i gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę powszechne stosowanie kwasu zoledronowego, mogłoby to się przełożyć na istotne zmiany praktyki klinicznej, szczególnie w warunkach ograniczonych zasobów, oraz w opiece paliatywnej, kiedy należy unikać nadmiernego stosowania leków. Dalsze analizy wyników przedstawionego badania, w tym analizy efektywności kosztowej, powinny poprawić wiedzę na temat optymalnego dawkowania kwasu zoledronowego.

## Wydlużanie przeżycia chorych na zaawansowane nowotwory i z zaparciami wywołanymi opioidami w wyniku leczenia metylonaltreksonem

Zgodnie z drabiną leczenia bólu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opioidy są podstawą postępowania przeciwbólowego u chorych ze średnim i ciężkim bólem związanym z chorobą nowotworową. Jednym z najważniejszych mechanizmów ich działania jest wpływ agonistyczny na receptor opioidowy  $\mu$  (MOR,  *$\mu$ -opioid receptor*). Wyniki badań prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* sugerują ponadto, że agoniści MOR mogą hamować progresję nowotworu. W artykule opublikowanym 29 sierpnia 2016 roku w *Annals of Oncology* Janku i wsp. [5] przedstawili wyniki analizy przeżycia całkowitego połączonych danych pochodzących z dwóch badań klinicznych z randomizacją, oceniających stosowanie metylonaltreksonu (MNTX), agonisty obwodowych MOR, w leczeniu zaparć wywołanych opioidami u chorych na zaawansowane nowotwory. W obu badaniach porównywano podawany podskórnie MNTX z placebo, z możliwością przejścia chorych (*crossover*) do grupy leczonej MNTX po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania. W grupie otrzymującej MNTX odnotowano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo [odpowiednio 76 dni (95% CI 43–109) vs. 56 dni (95% CI 43–69;  $p = 0,033$ )]. U chorych odpowiadających na MNTX (grupę tę zdefiniowano na podstawie skutecznego uzyskania wypróżnień) odnotowano nawet większą różnicę w porównaniu z chorymi nieodpowiadającymi na leczenie

[118 dni (95% CI 59–177) vs. 55 dni (95% CI 40–70;  $p < 0,001$ )]. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że odpowiedź na leczenie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wydłużonego przeżycia całkowitego (współczynnik ryzyka 0,47; 95% CI 0,29–0,76;  $p = 0,002$ ). U chorych z innymi chorobami nienowotworowymi, których również leczono w tych badaniach, nie odnotowano różnicy pomiędzy MNTX a placebo ( $p = 0,88$ ).

Prezentowane wyniki potwierdzają klinicznie istotną zależność pomiędzy stosowaniem opioidów, MOR a progresją nowotworu. Formułowanie uogólnionych wniosków utrudniają pewne ograniczenia obu badań, obejmujące ich retrospektywny charakter oraz brak punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego. Dostępne dane niekliniczne, dotyczące proangiogenego działania morfiny lub możliwości transformacji naskórkowo-mezenchymalnej wywołanej aktywacją MOR, a także retrospektywne dane kliniczne analizujące zależność pomiędzy stosowaniem opioidów a skróceniem przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych na raka gruczołu krokowego lub zwiększeniem ryzyka nawrotu po usunięciu raka płuca wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Rola MNTX jako leku uzupełniającego w leczeniu zaparć wywołanych opioidami jest jednak bezdyskusyjna, nawet pomimo wysokich kosztów takiego leczenia. Traktowanie MNTX jako leku przeciwnowotworowego budzi jednak pewne wątpliwości i wymaga dokładnej analizy w prospektywnych badaniach klinicznych.

## Poprawa przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami leczonych kabozantynibem w pierwszej linii

Pierwsza dekada XXI wieku przyniosła znaczące zmiany w zakresie leczenia raka nerkowokomórkowego z przerzutami (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*). Większa wiedza na temat biologii molekularnej dopro-

wadziła do wprowadzenia do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), takich jak sunitynib lub sorafenib, oraz inhibitorów szlaku przekazywania sygnałów w komórce związanego z mTOR

(ewerolimus i temsytrolimus). W kilku kolejnych latach do tej grupy dołączyły następne TKI, takie jak pazopanib i aksytynib. W ostatnich latach można z kolei zaobserwować znaczący postęp w zakresie leczenia drugiej linii, z wprowadzeniem do praktyki klinicznej inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (niwolumab), nowego TKI (kabozantynib) oraz skojarzenia tych leków z inhibitorami mTOR (lenwatynib + ewerolimus). Wyniki badania klinicznego CABOSUN, opublikowane 13 października 2016 roku przez Choueiri i wsp. [6] w *Annals of Oncology*, wskazują na możliwość dalszych zmian w zakresie leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka nerki. Było to badanie kliniczne 2. fazy z randomizacją, porównujące standardowe leczenie sunitynibem w dawce 50 mg/dobę z nowym lekiem z grupy TKI kabozantynibem w dawce 60 mg/dobę w pierwszej linii leczenia chorych na mRCC z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według kryteriów *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (znanych również jako kryteria Henga). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji choroby, które wyniosło 8,2 miesiąca w grupie leczonej kabozantynibem (95% CI 6,2–8,8 miesiąca) i 5,6 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem (95% CI 3,4–8,1 miesiąca), co przełożyło się na zmniejszenie do 34% odsetka progresji choroby (skorygowany współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,66; 95% CI 0,46–0,95; 1-stronny p = 0,012). Całkowity odsetek odpowiedzi był także większy w grupie leczonej kabozantynibem [46% (95% CI 34–57%) w porównaniu z 18% (95% CI 10–28%)]. Mediana przeżycia całkowitego osiągnęła 30,3 miesiąca (95% CI 14,6–35,0) u chorych leczonych kabozantynibem i 21,8 miesiąca (95% CI 16,3–27,0) u chorych leczonych sunitynibem, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (skorygowany współczynnik ryzyka 0,80; 95% CI 0,50–1,26). Częstość występowania działań nie-

pożądanych była podobna, w obu grupach u 99% chorych odnotowano działania niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. Częstość występowania działań niepożądanych 3. i 4. stopnia wyniosła 67% w grupie leczonej kabozantynibem i 68% w grupie leczonej sunitynibem. Charakterystyka obserwowanych działań toksycznych była podobna, w obu grupach najczęstszym działaniem niepożądanym 3. i 4. stopnia było nadciśnienie.

Jeśli przedstawione wyniki zostaną potwierdzone w badaniu klinicznym 3. fazy z randomizacją, mogą całkowicie zmienić strategię leczenia pierwszej linii chorych na mRCC. Leczenie TKI, nawet jeśli początkowo jest skuteczne, nieuchronnie prowadzi do rozwinięcia oporności, a w konsekwencji do progresji nowotworu. Jednym z możliwych mechanizmów oporności na TKI może być omijanie blokowania VEGF przez szlak przekazywania sygnałów związany z MET i zwiększenie aktywności AXL. Kabozantynib, który spektrum swojego działania obejmuje nie tylko VEGF, ale hamuje także MET i AXL, daje potencjalną możliwość zapobiegania lub opóźnienia rozwoju oporności na leki z grupy TKI. Inne, intensywnie badane sposoby poprawy skuteczności leczenia pierwszej linii chorych na mRCC obejmują skojarzenie aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych z immunoterapią (tzn. TKI w skojarzeniu z immunoterapią) oraz podwójne hamowanie immunologicznego punktu kontrolnego (skojarzenie antagonisty PD-1 i CTLA-4). Wstępne dane dotyczące tego rozwiązania terapeutycznego są obiecujące, wskazują na możliwość uzyskania odpowiedzi u 70% chorych i mediany przeżycia całkowitego przekraczającej 30 miesięcy. Według najbardziej optymistycznego scenariusza możliwe zmiany będą tak duże i znaczące, jak obserwowane po wprowadzeniu do terapii leków z grupy TKI.

## Piśmiennictwo

1. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J. i wsp. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1856–1867.
2. Laura Q.M.C., Robert H., Shilpa G. i wsp. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 3838–3845.
3. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. i wsp. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1823–1833.
4. Himelstein A.L., Foster J.C., Khatcheressian J.L. i wsp. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 48–58.
5. Janku F., Johnson L.K., Karp D.D., Atkins J.T., Singleton P.A., Moss J. Treatment with methyl naltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 2032–2038.
6. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B. i wsp. CABOZantinib versus SUNitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor and intermediate risk groups: Results from ALLIANCE A031203 trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (supl. 6): LBA30\_pr.