

Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Wysocki

## Wybrane doniesienia literaturowe

### Część 1

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dudzisz-Śledź M, Wysocki P. Oncology courier. Oncol Clin Pract 2017; 13: 141–146. DOI: 10.5603/OCP.2017.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

#### Leczenie uzupełniające kapecytabiną chorych na raka piersi po niepowodzeniu chemioterapii przedoperacyjnej

W czerwcu 2017 roku w „New England Journal of Medicine” opublikowano wyniki analizy końcowej badania III fazy CREATE-X. Badanie poświęcone było ocenie skuteczności stosowania kapecytabiny w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-ujemnego raka piersi, u których po leczeniu przedoperacyjnym nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, *pathological complete response*) (obecne zmiany inwazyjne/przerzuty w węzłach chłonnych). Do badania włączono 910 chorych na HER2-ujemnego raka piersi (I–IIIB), u których nie osiągnięto pCR po chemioterapii przedoperacyjnej (95% chorych — schematy łączące sekwencyjnie lub jednocześnie antracykliny i taksoidy, 5% — inne schematy chemioterapii). Chore przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej 6–8 kursów kapecytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 ×/d. w dniach 1.–14. co 21 dni) lub standardowe leczenie pooperacyjne. W leczeniu pooperacyjnym stosowano pierwotnie 6–8 cykli chemioterapii, przy czym większość chorych otrzymała 8 cykli. Chemioterapia neoadiuwantowa obejmowała co najmniej 4 cykle z użyciem antracykliny. Standardowe leczenie pooperacyjne obejmowało w zależności od wskazań hormonoterapię i radioterapię.

Odsetki przeżyć 3-letnich wolnych od nawrotu choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiły 82,8% i 73,9%, a 5-letnich 74,1% i 67,6%, odpowiednio w grupie z kapecytabiną i grupie kontrolnej, co przekładało się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu (nawrotu/drugiego nowotworu/zgonu) o 30% (HR = 0,70, p = 0,01). Odsetki całkowitych przeżyć (OS, *overall survival*) 3-letnich wynosiły 94,0% i 88,9%, a 5-letnich 89,2% i 83,6%, odpowiednio w grupie z kapecytabiną i grupie kontrolnej, co przekładało się na znamienne zmniejszenie względnego

ryzyka zgonu o 41% (!) (HR = 0,59, p = 0,01). W analizie podgrup zaobserwowano, że największą korzyść z uzupełniającego zastosowania kapecytabiny odnosiły chore na potrójnie ujemnego raka piersi, u których kapecytabina zmniejszyła względne ryzyko zgonu o 48% (HR = 0,52, 95% CI: 0,30–0,90).

Działania niepożądane były typowe dla kapecytabiny, z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwową stwierdzoną u prawie 75% chorych, w tym u 11% w 3. stopniu nasilenia.

#### Komentarz

Od dawna wiadomo, że uzyskanie pCR na leczenie neoadiuwantowe raka piersi jest wykładnikiem bardzo dobrego rokowania. Z kolei rokowanie chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia przedoperacyjnego — w badaniu patomorfologicznym stwierdzano rezydualne ogniska raka inwazyjnego lub przerzuty w węzłach chłonnych — rokowanie co do całkowitego wyleczenia jest niekorzystne. W przypadku chorych na raka piersi HER2-dodatniego lub ER+ w ramach leczenia uzupełniającego stosuje się trastuzumab lub hormonoterapię, które z założenia mogą wpłynąć na poprawę rokowania chorych, którzy nie uzyskali pCR po zastosowaniu klasycznej chemioterapii neoadiuwantowej. W przypadku chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których po zastosowaniu pełnego leczenia przedoperacyjnego nie uzyskano pCR, do tej pory nie istniała żadna opcja leczenia uzupełniającego. Ostateczna publikacja wyników badania CREATE-X w najważniejszym czasopiśmie medycznym „New England Journal of Medicine” zmienia praktycznie od dzisiaj

standard postępowania. Dostępna jest wreszcie aktywna opcja terapeutyczna o udowodnionym działaniu (IA) zmniejszająca względne ryzyko zgonu o ponad 40%, a nawrotu o 30%. Leczenie uzupełniające kapecytabiną powinno być rutynowo stosowane po niepowodzeniu chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka piersi o fenotypie potrójnie ujemnym, a w przypadku podtypu luminalnego B powinno być rozważone.

## Gemcytabina + kapecytabina w leczeniu uzupełniającym raka trzustki — pełna publikacja wyników badania ESPAC-4

W styczniu 2017 roku w czasopiśmie „Lancet” ukała się pełna publikacja wyników badania ESPAC-4, zaprezentowanych na kongresie ASCO w czerwcu 2016 roku.

Badanie ESPAC-4 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem z losowym doбором chorych, porównującym skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny z samą gemcytabiną w leczeniu uzupełniającym chorych po makroskopowo radykalnym leczeniu operacyjnym (resekcja R0 lub R1) z powodu raka gruczołowego trzustki. W okresie od listopada 2008 roku do września 2014 roku do badania włączono 732 chorych w 92 szpitalach w Anglii, Szkocji, Walii, Niemczech, Francji i Szwecji. Chorzy w leczeniu uzupełniającym otrzymywali gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym w dniach 1., 8. i 15. w skojarzeniu z kapecytabiną podawaną doustnie w dawce dobowej 1660 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–21. 28-dniowego cyklu (n = 349) lub samą gemcytabiną w takim samym schemacie (n = 358). Leczenie stosowano przez 24 tygodnie, tj. 6 cykli. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego. Drugorzędownymi punktami końcowymi były odsetki 2- i 5-letnich przeżyć całkowitych oraz czas przeżycia wolnego od nawrotu.

W badaniu ESPAC-4 wykazano znamienne poprawę rokowania w zakresie OS w ramieniu otrzymującym kapecytabinę w skojarzeniu z gemcytabiną [zwiększenie mediany OS o 2,5 miesiąca z 25,5 do 28 miesięcy; HR dla OS 0,82 (95% CI: 0,68–0,98), p = 0,032]. Zaobserwowano również zwiększenie wskaźnika przeżyć 5-letnich o 12,5% (z 16,3% do 28,8%). Największą korzyść osiągnęli chorzy poddani resekcji R0. Mediana przeżycia u chorych po resekcji R0 wyniosła 39,5 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z 27,9 miesiąca w grupie leczonej samą gemcytabiną. W grupie poddanej resekcji R1 mediany te wyniosły, odpowiednio, 23,7 miesiąca (gemcytabina + kapecytabina) i 23,0 miesiące (gemcytabina). Odsetki przeżyć 12- i 24-miesięcznych wyniosły, odpowiednio, 84,1% i 53,8% w ramieniu z leczeniem skojarzonym oraz 80,5% i 52,1% w ramieniu z gemcytabiną w monoterapii. Toksyczność leczenia skojarzonego była wyraźnie wyższa, aczkolwiek możliwa do opanowania za pomocą uznanych i dostępnych metod

## Źródło

1. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2147–2159; <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612645>.

postępowania. Nie wywierała ona istotnego niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych. Zdaniem autorów skojarzenie gemcytabiny z kapecytabiną powinno stać się leczeniem z wyboru u chorych po resekcji raka trzustki.

## Komentarz

Wyniki badania ESPAC-4 istotnie zmieniają standard postępowania w grupie chorych po leczeniu operacyjnym z powodu raka gruczołowego trzustki i wskazują na możliwość uzyskania poprawy rokowania. Znaczącą skuteczność skojarzonej chemioterapii pooperacyjnej stwierdza się przede wszystkim w grupie chorych poddanych mikroskopowo radykalnej resekcji (R0). Obserwacja ta potwierdza znaczenie dobrej kwalifikacji chorych oraz prowadzenia leczenia operacyjnego w wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgicznych z dużym doświadczeniem. Od września 2016 roku, w ramach katalogu chemioterapii, kapecytabina jest refundowana w skojarzeniu z gemcytabiną w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na gruczolakoraka trzustki.

## Źródła

1. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 1011–1024. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6); [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)32409-6.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)32409-6.pdf).
2. Deplanque G, Demartines N. Comment. Pancreatic cancer: are more chemotherapy and surgery needed? *Lancet.* 2017; 389: 985–986; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30126-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30126-5); <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617301265>.
3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr LBA4006); <http://meetinglibrary.asco.org/content/162546-176>.
4. Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2016 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. (poz. 79). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.; <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/08/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf>.

## Nowy standard stosowania kwasu zoledronowego u chorych na nowotwory lite z przerzutami do kości

W styczniu 2017 roku w „JAMA” i „JAMA Oncology” opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych z losowym doborem chorych, poświęconych ocenie skuteczności nowego schematu stosowania kwasu zoledronowego (ZOL) u chorych na nowotwory z przerzutami do kości. Zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, *skeletal related events*) u chorych na nowotwory lite w stadium zaawansowanym z zajęciem kości w schemacie co 3–4 tygodnie stanowi uznane od lat, zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, wskazanie do stosowania ZOL. Kwas zoledronowy podawany co 3–4 tygodnie zmniejsza nasilenie bólu, obniża częstość występowania SRE, włącznie ze złamaniami, kompresją rdzenia kręgowego i koniecznością leczenia operacyjnego lub napromieniania, o 25–40%. Kwas zoledronowy, bisfosfonian trzeciej generacji, podobnie jak inne leki z grupy bisfosfonianów wywołuje działania niepożądane, spośród których największe znaczenie wydają się mieć martwica kości szczęki, pogorszenie funkcji nerek i hipokalcemia. Od wielu lat zastanawiano się nad możliwością podawania tego leku w dłuższych odstępach czasowych. Aktualne wyniki badań dotyczą nowego schematu stosowania tego leku, tj. opcji stosowania w odstępach 3-miesięcznych zamiast 4-tygodniowych. Wyniki tych badań stanowią potwierdzenie wstępnych obserwacji dotyczących możliwości zmniejszenia częstości wlewów kwasu zoledronowego w ramach profilaktyki SRE z badania ZOOM opublikowanego w 2013 roku w „Lancet” i ugruntowują nowy standard profilaktyki SRE u chorych na zaawansowane nowotwory z przerzutami do kości, polegającą na stosowaniu ZOL w odstępach 3-miesięcznych.

Badanie, które opublikowali Himmelstein i wsp., odpowiada na pytanie, czy stosowanie ZOL u chorych na nowotwory lite z przerzutami do kości przez 2 lata w schemacie co 3 miesiące nie jest mniej skuteczne od stosowania w schemacie co 4 tygodnie. W otwartym badaniu z losowym doborem uczestniczyło 1822 chorych: na raka piersi w stadium uogólnienia (n = 855), raka gruczołu krokowego (n = 689) i szpiczaka plazmocytozy (n = 278), z medianą wieku 65 lat. Badanie ukończyło 795 chorych, spośród których 29,5% otrzymujących ZOL co 4 tygodnie oraz 28,6% otrzymujących ZOL co 12 tygodni doznało co najmniej 1 SRE w ciągu 2 lat od randomizacji. Proporcja SRE pomiędzy obiema badanymi grupami nie różniła się więc w istotny sposób, a wskaźniki bólu, parametry stanu sprawności, częstość występowania martwicy kości i zaburzeń funkcji nerek nie różniły się znamiennej pomiędzy grupami. Wskaźnik umieralności z powodu powikłań kostnych był zbliżony w obu grupach, przy czym tzw. obrót kostny (wrażo-

ny stężeniem C-końcowego telopeptydu) był większy w grupie otrzymującej ZOL co 3 miesiące.

Prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z losowym doborem chorych OPTIMIZE-2 było poświęcone porównaniu skuteczności stosowania ZOL w odstępach 4- i 12-tygodniowych przez rok. W badaniu uczestniczyło 416 kobiet chorych (z medianą wieku 59,2 roku) na raka piersi z przerzutami do kości, które otrzymały wcześniej, w ciągu 10–15 miesięcy, co najmniej 9 dawek kwasu zoledronowego lub pamidronowego. Dwieście trzy chore otrzymywały ZOL co 12 tygodni, 200 chorych otrzymywało ZOL co 4 tygodnie, a 13 chorych otrzymywało placebo. Po okresie obserwacji wynoszącym 1 rok stwierdzono, że częstość występowania SRE w obu badanych grupach nie różniła się w istotny sposób (22,0% w grupie otrzymującej ZOL co 4 tygodnie wobec 23,2% w grupie otrzymującej lek co 12 tygodni), podobnie jak czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR 1,06; 95% CI: 0,70–1,60; p = 0,79). Wskaźnik umieralności związanej z powikłaniami kostnymi wyniósł, odpowiednio, 0,46 w grupie otrzymującej ZOL co 4 tygodnie i 0,5 w grupie otrzymującej ZOL co 12 tygodni. Profil bezpieczeństwa stosowania ZOL w obu badanych grupach był zbliżony, w grupie stosującej ZOL co 4 tygodnie co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 95,5% chorych (n = 189), a w grupie stosującej ZOL co 12 tygodni — u 93,5% (n = 189).

### Komentarz

Opublikowane wyniki badań klinicznych potwierdzają, że skuteczność kwasu zoledronowego podawanego w odstępach 12 tygodni jest nie mniejsza aniżeli skuteczność tego leku stosowanego w odstępach co 4 tygodnie, przy porównywalnej tolerancji i bezpieczeństwie stosowania. Wyniki te powinny stanowić podstawę zmiany obowiązującego obecnie standardu stosowania ZOL w odstępach co 3–4 tygodnie na schemat stosowania w odstępach 12-tygodniowych.

### Źródła

1. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone. The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *Jama Oncol.* 2017; 3: 906–912; doi:10.1001/jamaoncol.2016.6316; [http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2598744?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jamaoncol.2016.6316](http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2598744?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaoncol.2016.6316).

- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. 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; doi:10.1001/jama.2016.19425; [http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2595526?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jama.2016.19425](http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2595526?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2016.19425).
- Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 663–670; doi: 10.1016/S1470-2045(13)70174-8; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513701748>.

## Pembrolizumab w drugiej linii leczenia raka pęcherza moczowego — znamienna poprawa przeżycia całkowitego i korzystny wpływ na jakość życia (badanie III fazy KEYNOTE-045)

Zaawansowany nowotwór z nabłonka przejściowego jest nowotworem o złym rokowaniu, a możliwości leczenia w kolejnych liniach, po wyczerpaniu skuteczności schematów I linii opartych na pochodnych platyny, są bardzo ograniczone. Opublikowane w „New England Journal of Medicine” w lutym 2017 roku wyniki badania III fazy KEYNOTE-045 wskazują na poprawę rokowania w tej grupie chorych dzięki zastosowaniu pembrolizumabu.

Badanie KEYNOTE-045 (NCT02256436) było otwartym, międzynarodowym badaniem III fazy z losowym doбором chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (n = 542). Chorych przydzielano losowo do terapii pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n = 270) lub do chemioterapii paklitaksemem (175 mg/m<sup>2</sup>), docetaksemem (75 mg/m<sup>2</sup>) bądź winfluniną (320 mg/m<sup>2</sup>) podawanej co 3 tygodnie (n = 272), przy czym wybór cytostatyku należało do badacza. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*), które oceniano w całej grupie oraz wśród chorych z dodatnim wynikiem PD-L1 w nowotworze (wynoszącym co najmniej 10%; oceniano procentowy stosunek PD-L1-dodatnich komórek nowotworowych i naciekających komórek immunologicznych do wszystkich komórek w nowotworze). Drugorzędowymi punktami końcowymi były wskaźnik odpowiedzi obiektywnych, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia.

W ogólnej populacji (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) zastosowanie pembrolizumabu wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 27% (mediana OS: 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu wobec 7,4 miesiąca dla chemioterapii; HR = 0,73; p = 0,002). W populacji PD-L1+ zastosowanie pembrolizumabu wiązało się z redukcją względnego ryzyka zgonu o 43% (mediana OS: 8,0 miesięcy dla pembrolizumabu wobec 5,2 miesiąca dla chemioterapii; HR = 0,57; p = 0,005). Zastosowanie immunoterapii wiązało się ze znamiennie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (21,1% vs. 11,4%; p = 0,001). Nie stwierdzono

istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do PFS.

Immunoterapia była leczeniem lepiej tolerowanym od chemioterapii. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 60,9% chorych poddanych immunoterapii oraz u 90,2% chorych poddanych chemioterapii, ciężkie zdarzenia niepożądane zaś, odpowiednio, u 15% chorych poddanych immunoterapii i u prawie 50% chorych otrzymujących leki cytotoksyczne. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z immunoterapią (we wszystkich stopniach nasilenia) były świąd (19,5% chorych), zmęczenie (13,9%) i nudności (10,9%).

Podczas 2017 *Genitourinary Cancers Symposium* w Orlando przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia chorych w badaniu KEYNOTE-045, oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Oceniane na początku badania ogólny stan zdrowia i jakość życia chorych były zbliżone w obu grupach, tj. badanej i kontrolnej. W grupie leczonej pembrolizumabem wartości były stabilne do 15. tygodnia leczenia, w grupie poddanej chemioterapii uległy zaś w tym okresie pogorszeniu. Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z długotrwałym utrzymaniem dobrej jakości życia w porównaniu z chemioterapią.

### Komentarz

Wyniki badania KEYNOTE-045 stanowią pewnego rodzaju przełom w leczeniu drugiej linii zaawansowanego urotelialnego raka pęcherza moczowego z uwagi na fakt potwierdzenia istotnej poprawy rokowania chorych pod wpływem immunoterapii. W badaniu tym pembrolizumab istotnie wydłużył czas przeżycia całkowitego chorych w porównaniu z chemioterapią, przy znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, nie wykazano istotnego wpływu immunoterapii anty-PD1 na czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu ze standardowym postępowaniem.

W obecnej chwili do leczenia chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego w ramach drugiej linii w Stanach Zjednoczonych są zarejestrowane trzy inne

leki należące do grupy inhibitorów punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitors*): atezolizumab, durwalumab i niwolumab. Zostały one dopuszczone do obrotu przez amerykańską Agencję Żywności i Leków na podstawie wyników badań II fazy. W 2017 roku EMA zarejestrowała pembrolizumab i niwolumab w drugiej linii leczenia chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego.

## Źródła

1. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1015–1026; doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
2. Vaughn DJ, Bellmunt J, de Wit R, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-045 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (suppl 6S; abstr 282).

## Rekomendacje ASCO i CCO dotyczące stosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi

Dnia 6 marca 2017 roku w „*Journal of Clinical Oncology*” opublikowano nowe oparte na dowodach rekomendacje ASCO (*American Society for Clinical Oncology*) i CCO (*Cancer Care Ontario*) dotyczące stosowania bisfosfonianów i innych modulatorów obrotu kostnego w leczeniu adiuwantowym chorych na raka piersi, przygotowane przez autorów na podstawie przeglądu dostępnej literatury.

Na podstawie dokonanego przeglądu stwierdzono, że zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów w kościach oraz ryzyko zgonu z powodu raka piersi u chorych po menopauzie. W prawie wszystkich badaniach uwzględnionych w przeglądzie chore otrzymywały jednocześnie leczenie systemowe. Stwierdzono, że korzyść bezwzględna ze stosowania modulatorów obrotu kostnego jest najwyższa w grupie chorych cechujących się większym ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej. W większości badań ujętych w przeglądzie stosowano kwas zoledronowy lub kłodronowy, dlatego też dane dotyczące stosowania pozostałych bisfosfonianów są bardzo ograniczone. Stwierdzono, że denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań, brak jest jeszcze danych dotyczących przeżyć odległych.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi u chorych po menopauzie kwalifikujących się do systemowego leczenia adiuwantowego po leczeniu operacyjnym raka piersi należy rozważyć zastosowanie, o ile jest to możliwe, kwasu zoledronowego co 6 miesięcy lub kwasu kłodronowego w formie doustnej stosowanego codziennie. Decyzja dotycząca wdrożenia tego postępowania powinna się opierać na omówieniu wspólnie z chorą potencjalnych korzyści i ryzyka oraz uwzględnieniu charakterystyki chorej i jej choroby, włącznie z ryzykiem nawrotu. Przed rozpoczęciem stosowania tych leków należy ocenić ryzyko wystąpienia martwicy szczęki i zuchwy oraz

pogorszenia funkcji nerek, a wszelkie zmiany w obrębie jamy ustnej oraz zmiany wymagające leczenia stomatologicznego należy wyleczyć przed rozpoczęciem terapii.

## Komentarz

Metaanaliza oparta na analizie pojedynczych przypadków ponad 22 000 chorych z 7 badań klinicznych, opublikowana w „*The Lancet*” w 2015 roku, wykazała, że korzyść ze stosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym jest niezależna od zastosowanego bisfosfonianu (kwasu kłodronowy, ibandronowy, zoledronowy). Biorąc pod uwagę korzyści z uzupełniającego stosowania bisfosfonianów u chorych na raka piersi po menopauzie, w tym zmniejszenie ryzyka nawrotu w kościach, zgonu z powodu raka piersi oraz przeciwdziałanie osteoporozie i jej powikłaniom (w tym złamaniom), stosowanie tej grupy leków wydaje się bardzo uzasadnione. Uwzględniając wszystkie powyższe dane, optymalną, najmniej obciążającą chore formą stosowania bisfosfonianów wydaje się podawanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg we wlewach dożylnych co 6 miesięcy przez 3–5 lat lub kwasu kłodronowego doustnie w dawce 1600 mg/d. przez 2–3 lata.

## Źródła

1. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2062–2081; doi: 10.1200/JCO.2016.70.7257.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015; 386: 1353–1361; [http://thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)60908-4.pdf](http://thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)60908-4.pdf).

## Trombocytoza czynnikiem predykcyjnym wystąpienia nowotworu — wyniki prospektywnego badania kohortowego opublikowane w „British Journal of General Practice”

W maju 2017 roku w „British Journal of General Practice” opublikowano wyniki prospektywnego badania kohortowego, opartego na analizie dostępnych danych z praktyki klinicznej z lat 2000–2013, dotyczącego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego u osób z trombocytozą (> 400 tys./ $\mu$ l). Zapadalność na nowotwory w ciągu 1 roku porównywano w dwóch grupach: 40 000 osób w wieku co najmniej 40 lat ze stwierdzoną trombocytozą oraz 10 000 osób z prawidłową liczbą płytek we krwi. Dodatkowe analizy obejmowały ocenę ryzyka zachorowania na nowotwór w zależności od płci, wieku, zmiany liczby płytek oraz lokalizacji nowotworu. W opublikowanej analizie chorobę nowotworową rozpoznano u 11,6% mężczyzn z trombocytozą (1098 spośród 9435; 95% CI: 11,0–12,3) i u 4,1% mężczyzn bez trombocytozy (106 z 2599; 95% CI: 3,4–4,9) oraz u 6,2% kobiet z trombocytozą (1355 spośród 21 826; 95% CI: 5,9–6,5) i u 2,2% kobiet bez trombocytozy (119 spośród 5370; 95% CI: 1,8–2,6). Ryzyko wystąpienia nowotworu wzrasta do 18,1% u mężczyzn i 10,1% u kobiet, jeżeli w kolejnym badaniu krwi wykonanym po upływie 6 miesięcy nie obserwuje się zmniejszenia nasilenia trombocytozy. U osób z trombocytozą najczęściej rozpoznawanymi nowotworami są rak płuca i rak jelita grubego. U jednej trzeciej osób z trombocytozą, u których rozwijają się te nowotwory, nie występują objawy wskazujące na aktywną chorobę nowotworową.

### Komentarz

Trombocytoza jest zjawiskiem często towarzyszącym zaawansowanej chorobie nowotworowej, jednak jej rola

jako wczesnego markera choroby nowotworowej nie była do tej pory jednoznacznie udowodniona. Na podstawie dużego prospektywnego badania populacyjnego udało się uzyskać silne argumenty przemawiające za wzmożeniem czujności onkologicznej u zdrowych osób, u których w rutynowych badaniach okresowych stwierdza się trombocytozę (> 400 tys. PLT/ $\mu$ l), szczególnie jeżeli podwyższone wartości utrzymują się w kolejnym badaniu wykonanym po 6 miesiącach. Wśród mężczyzn z trombocytozą w porównaniu z ogólną populacją mężczyzn w UK zwiększa się wyraźnie odsetek rozpoznania raka płuca (z 14% do 23%) i raka jelita grubego (z 14% do 18%) oraz raków górnego odcinka przewodu pokarmowego. U kobiet z kolei rośnie odsetek rozpoznania raka jelita grubego (z 11% do 21%), płuca (z 12% do 14%) i raka jajnika. U osób z trombocytozą relatywnie rzadziej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się raka prostaty i raka piersi.

Wyniki powyższego badania szczególnie dla lekarzy pierwszego kontaktu powinny stanowić podstawę do zwiększenia czujności onkologicznej i szybszego kierowania na badania profilaktyczne osób z trombocytozą, szczególnie jeżeli utrzymuje się ona przez okres co najmniej 6 miesięcy.

### Źródło

1. Bailey SE, Ukoumunne OC, Shephard EA, Hamilton W. Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data. *British Journal of General Practice*. 2017; 67: e405–e413; [bjgp17X691109 DOI: 10.3399/bjgp17X691109](https://doi.org/10.3399/bjgp17X691109); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533199>.

## Związek otyłości z zapadalnością i umieralnością z powodu chorób nowotworowych — przegląd opublikowany w lutym 2017 roku w „British Medical Journal”

Otyłość staje się największym problemem zdrowotnym na świecie i jest przyczyną wielu poważnych chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. W ciągu ostatnich 40 lat na całym świecie częstość występowania otyłości wzrosła 2-krotnie u kobiet i 3-krotnie u mężczyzn. Związek pomiędzy zachorowaniami na nowotwory złośliwe i umieralnością z ich powodu oraz otyłością stanowi zagadnienie coraz szerzej badane i dyskutowane. Zapobieganie i leczenie otyłości może pozwolić na zmniejszenie częstości

zachorowań i zgonów nie tylko z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego czy cukrzycy, ale również z powodu nowotworów złośliwych.

Autorzy pracy dokonali przeglądu 204 metaanaliz poświęconych ocenie związku otyłości z zachorowaniami i zgonami z powodu 36 nowotworów złośliwych. Autorzy publikacji przeszukiwali bazy PubMed, Embase oraz bazę danych Cochrane pod kątem metaanaliz i przeglądów systematycznych poświęconych ocenie związku pomiędzy wskaźnikami otyłości a rozwojem lub zgonem

z powodu nowotworów złośliwych, wykorzystując do tego celu wcześniej przygotowany algorytm. Wskaźnikami otyłości były wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód talii, obwód bioder, masa ciała, zwiększenie masy ciała oraz utrata masy ciała po operacji bariatrycznej. Dwieście cztery metaanalizy obejmowały związek pomiędzy wymienionymi wyżej wskaźnikami otyłości a zapadalnością ( $n = 196$ ) i umieralnością ( $n = 8$ ) z powodu nowotworów o 36 lokalizacjach anatomicznych.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu autorzy pracy stwierdzili, że dotychczas zbadano związek pomiędzy otyłością a występowaniem różnych nowotworów, przy czym w przypadku 11 z nich związek ten został w pełni potwierdzony. Są to przede wszystkim nowotwory przewodu pokarmowego oraz występujące u kobiet nowotwory mające związek z hormonami. Wzrost BMI wiązał się z większą częstością występowania raka połączenia przełykowo-żołądkowego, raka okrężnicy i — u mężczyzn — raka odbyticy, raka dróg żółciowych i trzustki, raka endometrium u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, raka nerki i szpiczaka. Przyrost masy ciała oraz stosunku obwodu talii do bioder były związane, odpowiednio, z większym ryzykiem raka piersi u tych kobiet po menopauzie, które nigdy nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), oraz raka endometrium. Wzrost ryzyka rozwoju raka na każdy przyrost masy ciała o  $5 \text{ kg/m}^2$  wahał się od 9% (HR 1,09; 95% CI: 1,06–1,13) w przypadku raka odbyticy u mężczyzn do 56% (HR 1,56; 95% CI: 1,34–1,81) w przypadku raka dróg żółciowych. Ryzyko raka piersi w okresie pomenopauzalnym u kobiet, które nigdy nie

stosowały HTZ, wzrastało o 11% na każde 5 kg masy ciała przybranej w wieku dorosłym (HR 1,11; 95% CI: 1,09–1,13), a ryzyko raka endometrium — o 21% na każdy wzrost stosunku obwodu talii do bioder o 0,1 (HR 1,21; 95% CI: 1,13–1,29). Kolejnych pięć powiązań było popartych silnymi dowodami w przypadku zastosowania konkretnych metod pomiaru otyłości: przyrost masy ciała — rak jelita grubego, zwiększenie BMI — rak dróg żółciowych, wpustu żołądka i rak jajnika oraz związek z umieralnością z powodu szpiczaka.

## Komentarz

Otyłość i związane z nią ryzyko innych chorób stają się wiodącym problemem zdrowotnym na całym świecie. Dowody na związek otyłości z występowaniem nowotworów i umieralnością z ich powodu mogą ułatwić w przyszłości bardziej staranną selekcję osób cechujących się zwiększonym ryzykiem zachorowania/zgonu, u których można podjąć próbę wdrożenia pierwotnej i wtórnej profilaktyki. Wiedza ta stanowi również istotny argument w walce ze stanowiącą coraz większy problem zdrowotny otyłością.

## Źródło

1. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017; 356: j477; <http://www.bmj.com/content/356/bmj.j477>.