

Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr Wysocki²

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wybrane doniesienia literaturowe

Aktualizacja wyników badania CHAARTED — docetaksel w skojarzeniu z kastracją farmakologiczną optymalnym postępowaniem u chorych na masywnie rozsialego raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację

W *Journal of Clinical Oncology* opublikowano wyniki długoterminowej analizy przeżyć 790 chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację (HSPC, *hormone-sensitive prostate cancer*) uczestniczących w badaniu CHAARTED. U ponad 63% badanych obecny był tak zwany masywny rozsiew choroby (*high volume*), czyli przerzuty narządowe lub co najmniej 4 przerzuty w obrębie układu kostnego, w tym 1 poza kręgosłupem, a 73% nie było nigdy wcześniej poddanych leczeniu miejscowemu (chorzy z pierwotnie rozsialegim nowotworem). W ramieniu kontrolnym pacjenci byli poddani kastracji farmakologicznej (ADT, *androgen deprivation therapy*) oraz otrzymali 6 kursów docetakselu w dawce 75 mg/m² (bez prednizonu). W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali wyłącznie ADT. Po okresie obserwacji wynoszącym 53,7 miesiąca (mediana) wykazano w ogólnej populacji chorych znamienne poprawę rokowania — czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniósł w obu grupach odpowiednio 57,6 miesiąca (ADT + docetaksel) wobec 47,2 miesiąca (ADT), co przełożyło się na zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 28% ($p = 0,0018$). W populacji chorych bez masywnego rozsiewu nie wykazano istotnej poprawy rokowania po dodaniu docetakselu [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,04, $p = 0,9$], natomiast w populacji chorych z masywnym rozsiewem zastosowanie docetakselu wpłynęło na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 37% przy medianach OS wynoszących 51,2 miesiąca (ADT + docetaksel) i 34,4 miesiąca (ADT). W długotrwałej obserwacji nie odnotowano żadnych nowych

niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa chemioterapii.

Komentarz

Po opublikowaniu cząstkowej analizy wyników badania CHAARTED w 2015 roku skojarzenie docetakselu z ADT stało się na świecie standardową opcją postępowania u chorych na pierwotnie uogólnionego raka gruczołu krokowego. Cały czas toczyły się jednak dyskusje, czy takie postępowanie powinno być wdrażane u wszystkich chorych, niezależnie od tego, czy ma się do czynienia z masywnym rozsiewem, czy z chorobą oligometastatyczną. Aktualna analiza jednoznacznie wskazuje na korzyści ze stosowania chemioterapii u chorych z masywnym rozsiewem HSPC (zarówno *de novo*, jak i po wcześniejszym leczeniu miejscowym). W kontekście nowych danych wskazujących na wyraźne korzyści ze stosowania napromieniania ognisk przerzutowych w przypadku choroby oligometastatycznej rutynowe stosowanie agresywnej chemioterapii w tej populacji pacjentów nie ma uzasadnienia.

Źródło

1. Kyriakopoulos ChE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018; doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.

Kolejne dane wskazujące na przydatność chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii u chorych na raka jajnika oraz żołądka z rozsiewem otrzewnowym

W *New England Journal of Medicine* opublikowano wyniki badania III fazy oceniającego korzyść z zastosowania chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy*) u chorych na raka jajnika. Do badania zakwalifikowano 245 chorych z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w III stopniu zaawansowania, które poddano chemioterapii indukcyjnej (karboplatyna + paklitaksel) z uwagi na wyjściowy nieoperacyjny zakres choroby lub w związku z nieradykalnym pierwszym zabiegiem (pozostawione zmiany > 1 cm). U zdecydowanej większości pacjentek rozpoznano raka surowiczego o wysokiej złośliwości (87–92%), a 10% było wcześniej poddanych leczeniu operacyjnemu. Po zastosowaniu 3 kursów chemioterapii indukcyjnej chore były włączane do badania w momencie przeprowadzenia zabiegu operacyjnego i randomizowane w stosunku 1:1 do ramienia z HIPEC lub obserwacją. W ramach HIPEC chore otrzymywały dootrzewnowo cisplatinę w dawce 100 mg/m². Jako postępowanie uzupełniające w obu ramionach stosowano uzupełniającą chemioterapię (paklitaksel + karboplatyna). Po okresie obserwacji wynoszącym 4,7 roku wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu lub zgonu o 34% [HR dla przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) 0,66, p = 0,003] przy medianach RFS wynoszących 14,2 miesiąca w ramieniu HIPEC oraz 10,7 miesiąca w ramieniu z samodzielną chirurgią. Co więcej, zastosowanie HIPEC wiązało się ze znamionym zmniejszeniem ryzyka zgonu o 33% (HR dla OS 0,67, p < 0,02) przy medianach OS wynoszących 45,7 miesiąca oraz 33,9 miesiąca i odsetkach przeżyć 3-letnich wynoszących 62% oraz 48%, odpowiednio dla ramion chirurgia + HIPEC i chirurgia. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie toksyczności (G3/4 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) czy czasu pobytu w szpitalu, a jakość życia była porównywalna w obu ramionach.

Równoległe z publikacją w *NEJM* w trakcie styczniowego kongresu *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers (ASCO GI) 2018* zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy chorych leczonych w latach 1989–2014 w 19 francuskich ośrodkach onkologicznych.

W analizie porównano 180 chorych na raka żołądka z rozsiewem śródtrzewnowym, których poddano optymalnej cytoredukcji chirurgicznej, a następnie HIPEC, z 97 dobranymi pacjentami poddanymi wyłącznie leczeniu operacyjnemu. Zastosowanie HIPEC wiązało się ze zwiększeniem odsetka przeżyć 3- i 5-letnich z odpowiednio 11% i 6,4% (chirurgia) do 26% i 20% (chirurgia + HIPEC). Co więcej, brak aktywnej choroby stwierdzono po 5 latach u 17% poddanych HIPEC oraz u 3,8% chorych otrzymujących wyłącznie leczenie cytoredukcyjne. Nie wykazano również zwiększenia ryzyka powikłań i zgonu okołoperacyjnego w wyniku zastosowania HIPEC.

Komentarz

Wyniki badania III fazy oceniającego korzyść z zastosowania HIPEC u chorych na raka jajnika poddanych chemioterapii neoadjuwantowej i optymalnej cytoredukcji ugruntowują pozycję HIPEC jako postępowania znamienne poprawiającego rokowanie pacjentek. Niezwykle istotnym faktem jest brak nasilenia działań niepożądanych oraz dobra jakość życia chorych poddawanych procedurze HIPEC.

Również retrospektywna analiza roli HIPEC w leczeniu chorych na raka żołądka z rozsiewem śródtrzewnowym wskazuje na wyraźne korzyści ze stosowania tej metody przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Wydaje się, że HIPEC powinna już teraz być rozważana jako standardowa opcja postępowania u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania po chemioterapii przedoperacyjnej i optymalnej cytoredukcji.

Źródła

1. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 230–240.
2. Bonnot PE, Piessen G, Pocard M, et al. CYTO-CHIP: cytoreductive surgery versus cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a propensity-score analysis from BIG RENAPE and FREGAT working groups. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl. 4S; abstr. 8).

ASCO Genitourinary Cancer Symposium 2018. Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem aktywną opcją w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (IMmotion 151)

Do badania III fazy włączono 915 chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu.

Badanych randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego (atezolizumab + bewacyzumab) lub kontrolnego (sunitynib). Pierwszorzędownymi punktami

końcowymi były: czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) w populacji chorych, których guzy wykazywały ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$), oraz OS w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania. Zastosowanie terapii skojarzonej (atezolizumab + bewacyzumab) w populacji chorych z ekspresją PD-L1 wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji o 26%, przy medianach PFS wynoszących 11,2 miesiąca (atezolizumab + bewacyzumab) oraz 7,7 miesiąca (sunitynib). W tej populacji zaobserwowano również zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) z 35% (sunitynib) do 43% (atezolizumab + bewacyzumab), w tym całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*), odpowiednio z 4% do 9%.

Dane dotyczące OS są jeszcze niedojrzałe, jednak w populacji chorych PD-L1(+) (analiza eksploracyjna) obserwuje się wyraźny trend w kierunku wydłużenia OS.

Terapia skojarzona (atezolizumab + bewacyzumab) charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa niż sunitynib zarówno w odniesieniu do działań niepożądanych w każdym stopniu nasilenia, jak i w stopniu G3–4. Jedynie proteinurię stwierdzano częściej w ramieniu eksperymentalnym, a wszystkie typowe toksyczności istotnie pogarszające jakość życia chorych występowały częściej w ramieniu z sunitynibem (zmęczenie, zespół ponownego odżywienia, biegunka, zaburzenia smaku, zapalenie błon śluzowych czy wymioty). W zakresie interesującego punktu końcowego, jakim jest czas do wystąpienia objawów choroby ograniczających codzienne aktywności, w ogólnej populacji badania zaobserwowano znamienne poprawę w ramieniu atezolizumab + bewacyzumab.

Komentarz

Wyniki badania IMmotion 151 są kolejnym potwierdzeniem aktywności immunoterapii w pierwszej

linii leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki. W badaniu CheckMate214 wykazano skuteczność skojarzonej immunoterapii (ipilimumab + niwolumab) w leczeniu chorych należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania według *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Z kolei aktywność atezolizumabu w połączeniu z bewacyzumabem obserwowano również u pacjentów należących do grupy korzystnego rokowania według *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC). Strategia kojarzenia różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych związanych z receptorem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) oraz inhibitorów punktów kontrolnych jest obecnie oceniana w wielu badaniach klinicznych I–III fazy. Biorąc pod uwagę wyniki badania IMmotion 151 oraz wstępne doniesienia dotyczące wysokiej skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem (badanie fazy Ib) mówiące o ORR przekraczającym 73%, istnieje duże prawdopodobieństwo, że już niedługo standardy leczenia pierwszej linii raka jasnokomórkowego nerki ulegną dużym zmianom.

Źródła

1. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2018; 36 (suppl. 6S; abstr. 578).
2. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–415. doi: 10.1016/S1473-2045(18)30081-0.
3. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. LBA5. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol*. 2017; 28. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.029>.

ASCO Genitourinary Symposium 2018. Enzalutamid opóźnia moment wystąpienia przerzutów u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Do badania III fazy PROSPER kwalifikowano chorych na raka gruczołu krokowego z progresją biochemiczną [stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) ≥ 2 ng/ml oraz czas podwojenia PSA (PSADT) ≤ 10 mies.] w trakcie stosowania farmakologicznej kastracji (ADT) przy kastracyjnym stężeniu testosteronu. Ponad 1400 chorych randomizowano do ramion otrzymujących enzalutamid + ADT lub placebo + ADT. Pierwszorzędnym punktem badania był czas przeżycia wolny od przerzutów (MFS, *metastasis-free survival*).

Skojarzenie enzalutamidu z ADT wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka wystąpienia przerzutów o 71% (HR 0,29, $p < 0,0001$) przy medianach MFS wynoszących odpowiednio 36,6 i 14,7 miesiąca w ramieniu z enzalutamidem oraz placebo. Dodatkowo mediana czasu do progresji biochemicznej wynosiła 37,2 miesiąca (enzalutamid + ADT) wobec 3,9 miesiąca (placebo + ADT). Moment rozpoczęcia nowej formy terapii z powodu progresji choroby był wydłużony ponad 2-krotnie w ramieniu eksperymentalnym (mediana 39,6 mies.) w porównaniu z ramieniem kontrolnym (mediana

17,7 mies.). Zastosowanie skojarzonej terapii wiązało się ze zwiększeniem odsetka działań niepożądanych z 77% do 87%, w tym w stopniu nasilenia G3/4 z 23% do 31% (najczęściej były to: nadciśnienie — wzrost z 2% do 5%, oraz zmęczenie — wzrost z 1% do 3%).

Komentarz

Kilka lat temu opublikowano wyniki badania, w którym wykazano, że zastosowanie denosumabu u chorych na raka prostaty opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) z izolowaną progresją biochemiczną zmniejsza względne ryzyko wystąpienia przerzutów w kościach o 15% oraz opóźnia moment pojawienia się przerzutów w kościach o niecałe 4 miesiące. W odróżnieniu od denosumabu, który hamując mechanizmy resorpcji kostnej, nie działa bezpośrednio na komórki raka prostaty i nie ma udowodnionego wpływu na poprawę rokowania pacjentów z CRPC, en-

zalutamid jest silnym, wybiórczym blokerem receptora androgenowego, o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie chorych na CRPC zarówno przed, jak i po terapii docetakselem. Zastosowanie aktywnej strategii leczenia hormonalnego u chorych, u których w komórkach nowotworowych dochodzi do uruchomienia mechanizmów oporności na kastrację, pozwala uzyskać wyraźne, nieosiągalne do tej pory korzyści kliniczne i opóźnić moment rozpoczęcia chemioterapii. Należy jednak pamiętać, że z uwagi na charakter analizy nie ma jeszcze dostępnych danych dotyczących OS, a to właśnie ten parametr będzie kluczowy do oceny rzeczywistej wartości klinicznej tej nowej strategii terapeutycznej.

Źródło

1. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 6S): abstract 3.

ASCO Genitourinary Symposium 2018. Uzupełniająca chemioterapia w raku urotelialnym górnego odcinka układu moczowego znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu

Do badania III fazy POUT włączono 248 chorych poddanych zabiegowi nefroureterektomii z rozpoznaniem raka urotelialnego górnego odcinka układu moczowego w stopniu zaawansowania pT2–T4 N0 lub pT1–4 N1–3. Chorzy, przed upływem 90 dni od zabiegu, byli randomizowani w stosunku 1:1 do ramienia z chemioterapią uzupełniającą (4 kursy: cisplatyna w dawce 70 mg/m² w dniu 1. + gemcytabina w dawce 1000 mg/m² w dniach 1. i 8., co 21 dni) lub do ramienia kontrolnego (obserwacja). Pełne leczenie uzupełniające (4 kursy) otrzymało około 70% chorych, a mniej niż 3 kursy — 16%. Zastosowanie chemioterapii uzupełniającej wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu choroby o ponad 50% (HR 0,49, p = 0,001), przy odsetkach przeżyć 2-letnich wolnych od choroby wynoszących 70% (chemioterapia) i 51% (obserwacja). W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych chemioterapia znacząco zmniejszyła względne ryzyko wystąpienia przerzutów odległych o 51%, natomiast dane dotyczące OS na obecną chwilę są niedojrzałe. Niemniej obserwuje się trend w kierunku lepszego przeżycia chorych poddawanych chemioterapii.

Komentarz

Chemioterapia uzupełniająca w raku urotelialnym pęcherza moczowego stanowi opcję terapeutyczną,

której skuteczność budziła wiele wątpliwości. Obecnie panuje zgodność, że chemioterapia uzupełniająca powinna być stosowana u chorych na naciekającego raka pęcherza z czynnikami ryzyka po cystektomii (przede wszystkim cecha N+), u których nie zastosowano chemioterapii przedoperacyjnej stanowiącej postępowanie z wyboru. W przypadku znacznie rzadszych nowotworów górnego odcinka układu moczowego dane dotyczące skuteczności leczenia uzupełniającego do tej pory praktycznie nie istniały. Wyniki badania POUT jednoznacznie wskazują na wyraźną korzyść ze stosowania skojarzenia cisplatyny i gemcytabiny w leczeniu pooperacyjnym chorych na raka urotelialnego moczowodu/miedniczki nerkowej po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, przy typowym dla tego schematu profilu bezpieczeństwa, pozwala rozważyć taki sposób postępowania w praktyce klinicznej.

Źródło

1. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 407), doi: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407-407.

ASCO Genitourinary Symposium 2018. Apalutamid — nowy bloker receptora androgenowego w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Podczas tegorocznego kongresu ASCO GU oraz równolegle w *New England Journal of Medicine* zaprezentowano wyniki badania SPARTAN oceniającego skuteczność apalutamidu u chorych na CRCP należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów. Do badania III fazy zakwalifikowano 1207 chorych na raka gruczołu krokowego z progresją biochemiczną [czas podwojenia PSA (PSADT) \leq 10 mies.] w trakcie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (ADT) przy kastracyjnym stężeniu testosteronu. U ponad 70% chorych PSADT wynosiło $<$ 6 mies., byli to pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leczenie miejscowe oraz antyandrogen I generacji (flutamid/bikalutamid). U 16% pacjentów obserwowano patologicznie zmienione węzły chłonne w miednicy. Chorych randomizowano w stosunku 2:1 do ramion otrzymujących apalutamid + ADT lub placebo + ADT. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był MFS, czyli czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów lub śmierci.

Skojarzenie apalutamidu z ADT wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka wystąpienia przerzutów o 72% (HR 0,28, $p <$ 0,001) przy medianach MFS wynoszących odpowiednio 40,5 i 16,2 miesiąca w ramionach z apalutamidem oraz placebo. U większości chorych w obu ramionach przerzuty pojawiły się w kościach (60,5% — apalutamid, 54,4% — placebo). Zastosowanie apalutamidu wiązało się z 40-krotnym wzrostem odsetka odpowiedzi biochemicznej (z 2,2% do 89,7%). Z uwagi na wczesny etap analizy dane dotyczące OS są niedojrzałe. Działania niepożądane obserwowano w podobnym odsetku w obu ramionach badania, jednak te w stopniu G3/4 stwierdzano częściej w ramieniu z apalutamidem (45% vs. 34%). W ramieniu z apalutamidem znacznie częściej odnotowywano wysypkę, upadki, złamania oraz nadciśnienie tętnicze. Apalutamid miał korzystny wpływ na jakość życia pacjentów.

Komentarz

Apalutamid i enzalutamid (badanie SPARTAN) stanowią potencjalnie nową opcję terapeutyczną u cho-

rych, u których dochodzi do progresji biochemicznej pomimo stosowania efektywnej deprywacji androgenowej, a nie stwierdzono przerzutów odległych. Czas podwojenia PSA \leq 6 miesięcy charakteryzuje chorych z wysokim ryzykiem ujawnienia się w krótkim czasie choroby przerzutowej. Dla takich pacjentów do tej pory jedyną opcją terapeutyczną stanowiły drugorzędowe manipulacje hormonalne (flutamid, bikalutamid, deksametazon), które oprócz spowolniania progresji biochemicznej nie wpływały na rokowanie chorych. Apalutamid pozwolił na znamienne opóźnienie momentu wystąpienia przerzutów, a dodatkowo wstępne analizy wskazują, że u chorych wcześniej leczonych apalutamidem PFS był dłuższy w ramach kolejnej linii leczenia.

Rozważając ewentualną rolę apalutamidu w praktyce klinicznej w populacji chorych na CRPC bez potwierdzonych przerzutów, należy pamiętać, że diagnostyka obrazowa w badaniu SPARTAN była oparta przede wszystkim na scyntygrafii oraz tomografii komputerowej. Nowe, bardziej czułe i swoiste metody diagnostyczne, takie jak badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem antygenu specyficznego dla prostaty (PET-PSMA, *positron emission tomography–prostate specific membrane antigen*) — mogą pozwolić na wykrycie choroby przerzutowej na znacznie wcześniejszym etapie, a to spowoduje, że wielu pacjentów, którzy obecnie mogliby być kandydatami do leczenia apalutamidem lub enzalutamidem, zostaliby zakwalifikowani do grupy chorych na rozszanego CRPC, w której octan abirateronu, enzalutamid lub docetaksel stanowią leczenie z wyboru.

Źródła

1. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 6S): abstract 4.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New Engl J Med.* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.

Poprawa wyników leczenia chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego metodą TACE po zastosowaniu sorafenibu — wyniki badania TACTICS opublikowane podczas ASCO GI 2018

W trakcie tegorocznego ASCO GI, które odbyło się w San Francisco w styczniu bieżącego roku opublikowano wyniki otwartego badania II fazy o akronimie

TACTICS (NCT01217034) oceniającego skuteczność leczenia systemowego sorafenibem u chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC, *he-*

patocellular carcinoma) poddawanych chemoembolizacji dotętnicznej (TACE, *transarterial chemoembolization*). W badaniu uczestniczyło 156 chorych na nieresekcyjnego HCC, spośród których u 76 stosowano TACE, a u 80 — TACE i sorafenib. Sorafenib podawano w dawce 400 mg raz na dobę przez 2–3 tygodnie przed TACE, a w trakcie sesji TACE — w dawce 800 mg raz na dobę. Następnie leczenie sorafenibem kontynuowano do wystąpienia niemożliwej do dalszego leczenia miejscowego progresji (TTUP, *time to untreatable progression*), pogorszenia wydolności wątroby do stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh lub do momentu, w którym nastąpiło zajęcie naczyń i/lub pojawienie się pozawątrobowych ognisk choroby. Dołączenie sorafenibu pozwoliło na wydłużenie PFS (25,2 mies. wobec 13,5 mies.; HR 0,59; $p = 0,006$) i mediany czasu do wystąpienia progresji (24,1 mies. wobec 13,5 mies.; HR 0,56; $p = 0,004$). Mediana czasu leczenia sorafenibem w tym badaniu wyniosła 38,7 tygodnia. Czas do wystąpienia progresji niemożliwej do dalszego leczenia za pomocą TACE był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej sorafenib. Wyniósł on odpowiednio 26,7 i 20,6 miesiąca [HR 0,57, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,92; $p = 0,02$] w grupach leczonych w sposób skojarzony i w grupie leczonej wyłącznie metodą TACE. Na tym etapie badania nie osiągnięto jeszcze mediany OS. Tolerancja

leczenia była zbliżona do znanego już z wcześniejszych badań profilu bezpieczeństwa sorafenibu.

Komentarz

Wyniki badania TACTICS są bardzo intrygujące. Wskazują, że wczesne zastosowanie leczenia systemowego na etapie choroby zlokalizowanej, kwalifikującej się do leczenia miejscowego, może potencjalnie poprawić rokowanie chorych. Potwierdzenie wyżej wymienionych obserwacji w badaniu klinicznym III fazy mogłoby istotnie zmienić strategię leczenia chorych z rozpoznaniem HCC. Obecnie kojarzenie TACE z sorafenibem nie może być jednak rozważane jako standard postępowania. Wyniki badania TACTICS wskazują jednak, że u chorych, u których po zastosowaniu sorafenibu z powodu zaawansowanego HCC pojawiają się warunki umożliwiające przeprowadzenie chemoembolizacji, jednoczesne stosowanie TACE i sorafenibu jest postępowaniem bezpiecznym.

Źródło

1. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomized, open label, multicenter, phase II trial comparing transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): TACTICS trial. ASCO GI 2018, streszczenie 206. <https://meetinglibrary.asco.org/record/155728/abstract>.

San Antonio 2017. Brak korzyści ze stosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2

Do badania III fazy NSABP B-47 zakwalifikowano 3270 chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2 [w ocenie immunohistochemicznej (IHC) 1+, 2+ bez amplifikacji] z cechą N0 (grupa wysokiego ryzyka) lub N+. W ramach leczenia uzupełniającego pacjentki otrzymywały klasyczną chemioterapię: 4 × AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) → 12 × PXL (paklitaksel) lub 6 × TC (docetaksel + cyklofosfamid), a następnie były randomizowane do ramienia otrzymującego przez 12 miesięcy trastuzumab lub poddanego wyłącznie dalszej obserwacji. Po okresie obserwacji wynoszącym 46 miesięcy wykazano, że zastosowanie trastuzumabu nie wiązało się z żadnymi dodatkowymi korzyściami w porównaniu ze standardowym leczeniem uzupełniającym. Odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiły 89,6% i 89,2% odpowiednio w ramieniu z trastuzumabem i kontrolnym (HR 0,98, $p = 0,09$), a 5-letnich OS odpowiednio 94,8% i 96,2% (HR 1,33, $p = 0,14$).

Komentarz

Na podstawie retrospektywnej analizy podgrup z badań rejestracyjnych dla trastuzumabu, stosowanego

w leczeniu uzupełniającym (NSABP-B31 i N9831), pojawiła się hipoteza mówiąca o tym, że korzyści z tego leku mogą odnosić również chore na raka piersi wykazującego ekspresję (ale nie nadekspresję) HER2. Naturalną konsekwencją było więc zaprojektowanie i przeprowadzenie badania NSABP B-47 weryfikującego to interesujące przypuszczenie. Brak korzyści ze stosowania trastuzumabu po uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi bez amplifikacji *HER2* [w ocenie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) < 2,0] lub bez nadekspresji HER2 (IHC 1+, 2+) stanowi potwierdzenie, że aktualny standard leczenia uzupełniającego jest postępowaniem optymalnym.

Źródło

1. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, et al. NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) → weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node-positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 6 Dec 2017.

San Antonio 2017. Rybocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (goserelina + tamoksyfen/inhibitor aromatazy) skuteczny u przedmenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi

Do badania III fazy Monaleesa-7 zakwalifikowano 672 pacjentki przed menopauzą z rozpoznaniem zaawansowanego, przerzutowego raka piersi. Mediana wieku chorych wynosiła 43 lata [rybocyklib + hormonoterapia (HTH)] oraz 45 lat (placebo + HTH). W ramieniu z rybocyklibem 87 badanych otrzymywało tamoksyfen, a 248 — inhibitor aromatazy (IA), natomiast w ramieniu z placebo — odpowiednio 90 i 247. Ponad 56% chorych miało przerzuty narządowe, a 23–24% wyłączenie przerzuty w kościach. Zastosowanie rybocyklibu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji o 45% (HR 0,553, 95% CI 0,441–0,694), bez wyraźnych różnic w przypadku stosowania tamoksyfenu (HR 0,58) lub IA (HR 0,57). W ramieniu otrzymującym rybocyklib zaobserwowano znamienne większe ORR — 40,9% vs. 29,7% (50,9% vs. 36,4% u chorych z przerzutami mierzalnymi). Korzyść kliniczną [rozumianą jako odpowiedź całkowita (CR, *complete response*), odpowiedź częściowa (PR, *partial response*) i stabilizacja choroby (SD, *stable disease*)] stwierdzono u 80% i 67% chorych, odpowiednio w ramieniu z rybocyklibem i placebo. W ramieniu z rybocyklibem działania niepożądane związane były z 4-krotnie większym prawdopodobieństwem przerw w leczeniu oraz 6-krotnie większym prawdopodobieństwem redukcji dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu G3–4 wg CTCAE były neutropenia (60,6% — rybocyklib vs. 3,6% — placebo), niedokrwistość (3,0% vs. 2,1%), zmęczenie (1,2%

vs. 0%), biegunka (1,5% vs. 0,3%). W zakresie oceny jakości życia według protokołu EORTC QLQ-C30 wykazano znamienne lepsze, klinicznie istotne parametry w ramieniu z rybocyklibem.

Komentarz

Wyniki badania Monaleesa-7 jednoznacznie potwierdziły skuteczność rybocyklibu (inhibitora CDK4/6) u chorych na hormonozależnego raka piersi przed menopauzą. Co więcej, po raz pierwszy wykazano aktywność rybocyklibu w skojarzeniu z selektywnym modulatorem receptora estrogenowego — tamoksyfenem. Badanie to potwierdza również zasadność decyzji *European Medicines Agency* o rejestracji inhibitorów CDK4/6 do stosowania u chorych przed menopauzą w skojarzeniu z HTH (IA lub fulwestrant) pod warunkiem stosowania efektywnej, farmakologicznej supresji funkcji jajników.

Źródło

1. Tripathy D, Sohn J, Im S-A, et al. GS2-05. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 6 Dec 2017.

San Antonio 2017. Nowe dane dotyczące nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi

Podczas generalnej sesji zaprezentowano dwa ciekawe doniesienia oceniające odległe przeżycia chorych poszerzające wiedzę dotyczącą roli nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi. Pierwsze badanie (GeparSepto) dotyczyło przedoperacyjnej chemioterapii z wykorzystaniem nab-paklitakselu, a badanie CALGB40502/NCCTG N063H — aktywności tego leku w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi.

Analiza badania GeparSepto obejmowała chore na potrójnie ujemnego (TNBC, *triple negative breast cancer*) oraz hormonozależnego raka piersi (HR+), które w ramach leczenia przedoperacyjnego otrzymywały 12 kursów paklitakselu lub nab-paklitakselu (w dawce 125 mg/m²), a następnie 4 kursy EC (epirubicyna + cyklofosfamid). Zastosowanie nab-paklitakselu zwiększało znamienne odsetek całkowitych odpowiedzi patologicz-

nych (pCR, *pathologic complete response*) o 9% (z 29% do 38%), przy czym w przypadku TNBC z 26% do 48%. Na podstawie analizy przeżyć przeprowadzonej po 49 miesiącach obserwacji wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 31% (HR 0,69, p = 0,0044) przy odsetkach 4-letnich DFS wynoszących 83,5% i 76,2% odpowiednio w ramieniu z nab-paklitakselem i paklitakselem. W analizie podgrup chorych na TNBC odsetki 4-letniego DFS wynosiły odpowiednio 78,7% i 68,6%, a w HR+ odpowiednio 80,8% i 72,8% dla nab-paklitakselu i paklitakselu.

W badaniu CALGB40502/NCCTGN063H 799 chore na uogólnionego raka piersi randomizowano do ramion z nab-paklitakselem w dawce 150 mg/m², paklitakselem w dawce 80 mg/m² lub iksabepilonem w dawce 16 mg/m² (chemioterapia w każdym ramieniu była stosowana

co tydzień przez 3 tygodnie z 1 tygodniem przerwy). Wszystkie chore otrzymywały również bewacyzumab.

W zaprezentowanej analizie wykazano brak istotnych różnic pomiędzy nab-paklitaksem i paklitaksem w odniesieniu do PFS. Z kolei paklitaksel okazał się znamienne lepszy niż iksabepilon. W odniesieniu do OS mediana OS w ramieniu z paklitaksem wynosiła 27,1 miesiąca, w ramieniu z nab-paklitaksem — 24,2 miesiąca, a w ramieniu z iksabepilonem — 23,6 miesiąca. Istotne różnice w zakresie OS obserwowano jedynie pomiędzy ramionami z paklitaksem a iksabepilonem. W analizie podgrup w odniesieniu do PFS i OS wykazano trend w kierunku wyższej aktywności nab-paklitakselu w rakach TNBC oraz paklitakselu w rakach HR+.

Komentarz

Zaprezentowane badania wskazują na aktywność nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi, jednak nie dają jednoznacznych dowodów na ogólną przewagę tego leku nad klasycznym paklitaksem stosowanym w cotygodniowym dawkowaniu.

W przypadku uogólnionego raka piersi, w pierwszej linii leczenia standardowy paklitaksel nie jest na pewno gorszy od nab-paklitakselu, szczególnie u chorych na raka piersi HR+.

W odniesieniu do leczenia przedoperacyjnego zastosowanie nab-paklitakselu wiąże się z wyższym odsetkiem pCR oraz ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu w porów-

naniu ze standardowym paklitaksem. Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy podgrup, w której wykazano, że u chorych, u których uzyskano pCR, nie stwierdza się różnic w zakresie OS i DFS pomiędzy nab-paklitaksem a paklitaksem. Różnice w DFS na korzyść nab-paklitakselu zarysowują się natomiast w przypadku chorych, u których nie uzyskano pCR.

Podsumowując, w kontekście aktualnej praktyki klinicznej, w leczeniu paliatywnym standardowy paklitaksel w cotygodniowym dawkowaniu jest aktywnym schematem. Z kolei w leczeniu przedoperacyjnym, u chorych nieuzyskujących pCR po zastosowaniu schematów zawierających cotygodniowy paklitaksel, szczególnie w przypadku raka TNBC, należy rozważyć leczenie uzupełniające. Optymalnym postępowaniem w tej grupie wydaje się stosowanie kapecytabiny zgodnie z wynikami badania CREATE-X.

Źródła

1. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S, et al. GS3-05. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline-cyclophosphamide for patients with early breast cancer — GBG69. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 7 Dec 2017.
2. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. GS3-06. Long-term follow-up of CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance): A randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-Paclitaxel (NP) or ixabepilone (IX) +/- bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 7 Dec 2017.
3. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med. 2017; 376: 2147–2159.

Kabozantynib w leczeniu chorych na raka wątrobowkomórkowego — wyniki badania CELESTIAL opublikowane podczas ASCO GI w styczniu 2018 roku

Podczas sympozjum ASCO GI, które odbyło się w styczniu 2018 roku w San Francisco, opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy o akronimie CELESTIAL (NCT01908426) oceniającego skuteczność kabozantynibu u wcześniej leczonych systemowo chorych na HCC. Do badania włączono 707 chorych, których w sposób losowy w stosunku 2:1 przydzielono do grup: otrzymującej kabozantynib (K) w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy placebo (P). Randomizacja stratyfikowana była na podstawie etiologii choroby [wirus zapalenia wątroby typu B lub C (HBV, *hepatitis B virus*; HCV, *hepatitis C virus*), inna], regionu geograficznego, obecności pozawątrobowych ognisk choroby i/lub naciekania dużych naczyń. W badaniu uczestniczyli chorzy w dobrym stanie ogólnym (0–1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*), z histopatologicznie potwierdzonym rozpoznaniem HCC, z prawidłową funkcją wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), wcześniej leczeni sorafenibem. Kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniejsze leczenie nie więcej niż dwiema liniami

leczenia systemowego oraz progresja po co najmniej jednej linii leczenia systemowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym był OS, drugorzędowymi punktami końcowymi były PFS oceniany przez badaczy oraz ORR oceniany na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors v. 1.1*. Na podstawie przeprowadzonej drugiej analizy w trakcie trwania badania stwierdzono, iż w grupie otrzymującej K mediana OS wyniosła 10,2 miesiąca w porównaniu z 8,0 miesiącami w grupie otrzymującej P (HR 0,76, 95% CI 0,63–0,92, $p = 0,0049$). Mediana PFS wyniosła 5,2 miesiąca dla grupy K i 1,9 miesiąca dla grupy P (HR 0,44, 95% CI 0,36–0,52, $p < 0,001$), ORR odpowiednio 4% i 0,4% ($p = 0,0086$). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (głównie w stopniu G3) należały erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadeśnienie tętnicze, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), zmęczenie oraz biegunka. Zdarzenia te występowały częściej w grupie leczonej K.

Komentarz

Kabozantynib, inhibitor kinaz tyrozynowych III generacji, jest lekiem opracowanym na podstawie analiz mechanizmów oporności rozwijających się w nowotworach u chorych otrzymujących klasyczne inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR (sunitynib, sorafenib, pazopanib). Celami molekularnymi kabozantynibu, oprócz kinaz tyrozynowych VEGFR, są również kinazy kluczowych w rozwoju oporności receptorów MET i AXL. U chorych na raka jasnokomórkowego nerki, w II linii leczenia kabozantynib znacząco poprawił rokowanie (OS i PFS) oraz z wielokrotną ORR bez niekorzystnego wpływu na jakość życia.

Wyniki badania CELESTIAL wskazują na wysoką aktywność kabozantynibu u chorych na HCC po niepowodzeniu terapii sorafenibem. Relatywnie niewielki odsetek odpowiedzi w populacji chorych, u których sam

sorafenib w pierwszej linii leczenia nie daje wyższego odsetka odpowiedzi (ORR 2%), wskazuje na znaczącą wartość kliniczną kabozantynibu. Mediana czasu przeżycia w ramach leczenia II linii jest praktycznie taka sama jak w badaniu rejestracyjnym SHARP w ramieniu z sorafenibem (10,7 mies.), co wskazuje na istotny potencjał kabozantynibu w poprawie rokowania chorych na zaawansowanego HCC po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem TKI.

Źródła

1. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 4S): abstract 207. <https://meetinglibrary.asco.org/record/155732/abstract>.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med.* 2008; 359: 378–390.

Długotrwałe odpowiedzi na niwolumab u chorych na raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H) — uaktualnione wyniki badania CheckMate-142 opublikowane podczas ASCO GI 2018

Na podstawie wyników badania CheckMate-142 opublikowanych w 2017 roku na łamach *Lancet Oncology* niwolumab został zarejestrowany w 2017 roku w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych na raka jelita grubego z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej/zaburzeniem mechanizmu naprawy błędnie sparowanych zasad (dMMR/MSI-H, *with microsatellite instability high/deficient mismatch repair*), u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu standardową chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. Nivolumab pozwala bowiem uzyskać wysoki odsetek ORR (32%) oraz kontroli choroby [(DCR, *disease control rate*) 64%] u chorych na raka jelita grubego z przerzutami (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) dMMR/MSI-H. W trakcie ASCO GI w styczniu 2018 roku zaprezentowano dane dotyczące przeżyć odległych oraz wyniki leczenia w zależności od stosowanego wcześniej schematu chemioterapii w badaniu CheckMate-142. W badaniu tym chorzy na mCRC dMMR/MSI-H otrzymywali niwolumab w dawce standardowej 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR, a drugorzędowymi — DCR, czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*), PFS, OS oraz tolerancja/bezpieczeństwo leczenia. Spośród 74 chorych poddanych ocenie 53 przyjmowało wcześniej fluoropirymidynę, irynotekan i oksaliplatinę (grupa A), a 21 osób otrzymywało wcześniej nie więcej niż dwa schematy standardowej chemioterapii (grupa B). W badanej populacji chorych ORR wyniósł 34% (był większy o 2% od czasu pierwszej publikacji wyników), a wskaźnik CR 9% (większy o 6% w porównaniu z poprzednio opubli-

kowanymi wynikami). Większy wskaźnik odpowiedzi obserwowano w grupie B w porównaniu z grupą A (52% wobec 26%), podobnie jak DCR (81% wobec 55%). Mediana PFS w całej grupie chorych wyniosła 6,6 miesiąca — w grupie A 4,2 miesiąca, a w grupie B nie została osiągnięta. Nie osiągnięto mediany OS w całej grupie chorych ani w grupach A i B. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniach 3. i 4. obserwowano u 20% chorych, w tym u 25% chorych z grupy A i 10% chorych z grupy B. Nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem.

Komentarz

Niestabilność mikrosatelitarna, występująca w około 15% przypadków raka jelita grubego, jest konsekwencją zaburzeń mechanizmów naprawy błędnie sparowanych zasad indukowanych mutacjami genów naprawy DNA, takich jak *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*. Prowadzi do kumulacji mutacji w komórkach nowotworowych i może mieć podłoże zarówno somatyczne, jak i germinalne. W zespole Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością) obserwuje się rodzinne występowanie takich nowotworów jak rak jelita grubego, nerki, endometrium, jajnika, żołądka, których wspólną cechą jest niestabilność mikrosatelitarna i kumulacja mutacji. Z kolei ogromna ilość mutacji przekłada się na bardzo dużą liczbę neoantygenów odpowiadających za wysoką rozpoznawalność komórek nowotworowych przez, kluczowe w przeciwnowotworowej odpowiedzi

immunologicznej, limfocyty T. Przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) zostały zarejestrowane w USA do leczenia nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną niezależnie od punktu wyjścia nowotworu. Jest to *de facto* pierwsza, uniwersalna strategia leczenia systemowego dobierana nie na podstawie typu histologicznego nowotworu, ale z uwzględnieniem unikalnej cechy genetycznej komórek nowotworowych. Zaprezentowane podczas tegorocznego kongresu ASCO GI wyniki są potwierdzeniem wysokiej aktywności inhibitorów punktów kontrolnych w terapii chorych na

raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną, u których wyczerpano wiele linii standardowego leczenia systemowego.

Źródło

1. Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (suppl 4S): abstract 554. <https://meetinglibrary.asco.org/record/155737/abstract>.

Wyniki badania AZURE — wpływ amplifikacji *MAF* na wyniki leczenia kwasem zoledronowym chorych na wczesnego raka piersi

W październiku 2017 roku w *Lancet Oncology* opublikowano wyniki międzynarodowego, otwartego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy z losowym doбором chorych AZURE (BIG 01/04). Autorzy pracy przeprowadzili badanie w celu stwierdzenia, czy obecność amplifikacji genu *MAF* (białko *MAF* jest markerem potencjału przerzutowania do kości komórek raka piersi) w guzie pierwotnym jest czynnikiem predykcyjnym skuteczności kwasu zoledronowego w leczeniu uzupełniającym. Do badania włączono chore na raka piersi w II lub III stadium zaawansowania klinicznego. W sposób losowy chore przydzielano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej po zakończeniu standardowego leczenia uzupełniającego kwas zoledronowy [6 dawek co 3–4 tygodnie, a następnie kolejne dawki co 3–6 miesiące do 5 lat (n = 420)] lub do grupy otrzymującej wyłącznie standardowe leczenie uzupełniające (n = 455). Stratyfikacja chorych obejmowała liczbę zajętych węzłów chłonnych pachowych, stopień zaawansowania klinicznego, status receptorów steroidowych, rodzaj i czas zastosowania terapii systemowej, status menopauzalny, stosowanie statyn oraz ośrodek prowadzący leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*). Drugorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, *invasive disease-free survival*), który był pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w tej pracy. Amplifikację *MAF* oceniano za pomocą metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* przeprowadzanej w dwóch fragmentach tkanki nowotworowej przez pracowników niezależnego laboratorium centralnego, którzy nie wiedzieli, jakie leczenie otrzymuje chora. Przeprowadzono analizę wieloczynnikową oraz zbadano wpływ interakcji pomiędzy dodatnim wynikiem oznaczenia amplifikacji *MAF* a statusem menopauzalnym na skuteczność leczenia kwasem zoledronowym. W 21% zbadanych przypadków stwierdzono amplifikację *MAF* (n = 184, 85 w grupie kontrolnej i 99 w grupie otrzymującej kwas

zoledronowy). Po obserwacji trwającej 84,6 miesiąca (mediana) stwierdzono, że status *MAF* nie jest czynnikiem predykcyjnym IDFS w grupie kontrolnej, ale jednocześnie jest czynnikiem predykcyjnym IDFS w grupie otrzymującej kwas zoledronowy. Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w grupie otrzymującej kwas zoledronowy był dłuższy u chorych bez amplifikacji *MAF* w porównaniu z chorymi z amplifikacją *MAF* (HR = 0,74). W grupie 121 chorych przed menopauzą zastosowanie kwasu zoledronowego wiązało się z krótszym DFS (HR = 2,47) oraz czasem przeżycia całkowitego (HR = 2,27), w porównaniu z grupą kontrolną. Zdaniem autorów pracy ocena statusu *MAF* może pozwolić określić prawdopodobieństwo uzyskania korzyści ze stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi, chociaż wykorzystanie tego oznaczenia jako dodatkowego narzędzia prognostycznego odpowiedzi na leczenie kwasem zoledronowym wymaga dalszych badań.

Komentarz

Stosowanie kwasu zoledronowego w ramach leczenia uzupełniającego u chorych na raka piersi po menopauzie stanowi powszechnie rekomendowany standard postępowania. Na podstawie ogromnej metaanalizy EBCTCG wiemy, że uzupełniające zastosowanie bisfosfonianów po menopauzie zmniejsza względne ryzyko rozsiewu do kości o około 28% oraz względne ryzyko zgonu z powodu raka piersi o około 18%, niezależnie od podtypu histologicznego nowotworu. Wartości te są analogiczne do korzyści obserwowanych w badaniach oceniających efekt taksanów dodanych do klasycznej chemioterapii AC. Rozważając potencjalne korzyści wynikające ze stosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym, nie należy również zapominać o prewencji osteoporozy i jej powikłań, stanowiących istotny problem kliniczny, szczególnie u chorych poddawanych hormonoterapii

opartej na inhibitorach aromatazy. Tym samym kwas zoledronowy w rekomendowanej dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy przez 5 lat powinien być rutynowo proponowany każdej chorej na raka piersi po menopauzie.

Znaczenie amplifikacji *MAF* w przewidywaniu korzyści ze stosowania bisfosfonianów stanowi bardzo ciekawą opcję, pozwalającą być może w przyszłości wskazać, u których pacjentek ryzyko przerzutów do kości jest relatywnie niskie i nie ma potrzeby stosowania modulatorów obrotu kostnego w postępowaniu uzupełniającym. Na chwilę obecną wyniki tej retrospektywnej analizy generują jedynie interesującą hipotezę i wymagają weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych, które

mogłyby wpłynąć w przyszłości na modyfikację zaleceń dotyczących stosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym.

Źródła

1. Coleman R, Hall A, Albanell J, et al. Effect of *MAF* amplification on treatment outcomes with adjuvant zoledronic acid in early breast cancer: a secondary analysis of the international, open-label, randomised, controlled, phase 3 AZURE (BIG 01/04) trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1543–1552.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386: 1353–1361.

Wytyczne ASCO dotyczące odpowiedniej komunikacji lekarza z pacjentem

We wrześniu 2017 roku zostały opublikowane wytyczne ASCO zawierające wskazówki dotyczące właściwego i skutecznego komunikowania się onkologa z pacjentem. Celem opracowania tych wytycznych jest zwiększenie skuteczności tej komunikacji oraz wynikająca z tego poprawa relacji lekarza z pacjentem, bardziej komfortowe samopoczucie lekarza i chorego oraz jego rodziny. Onkolodzy kliniczni często przekazują pacjentom złe informacje. Tym trudnym rozmowom mogą towarzyszyć reakcje takie jak gniew, złość, strach, żal, wyparcie. To z kolei może być powodem niekomfortowego samopoczucia lekarza. Ponadto pacjenci zwykle nie posiadają wystarczającej wiedzy na temat choroby oraz tego, co ich czeka w związku z jej rozpoznaniem. Same dobre umiejętności interpersonalne w pracy onkologa nie są wystarczające do skutecznego komunikowania się z chorymi i ich bliskimi oraz opiekunami. Lekarze muszą wspierać pacjentów, pomagać im radzić sobie z chorobą i innymi trudnościami z nią związanymi, budować skuteczne porozumienie oraz umieć odpowiednio zaadresować wszelkie obawy pacjentów i osób sprawujących nad nimi opiekę, często w istotnie ograniczonym czasie.

Autorzy pracy dokonali przeglądu systematycznego, którym objęto 47 publikacji, a następnie przeprowadzili formalny proces ustalenia rekomendacji. Znajdują się w nich nie tylko informacje na temat podstawowych zdolności z zakresu komunikowania się i umiejętności interpersonalnych, ale również szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych zagadnień, takich jak na przykład omówienie celów leczenia oraz rokowania, opieki terminalnej, zaangażowania rodziny w opiekę nad chorym, poprawa umiejętności lekarzy w zakresie

komunikacji. Oprócz wytycznych w publikacji znajdują się również proponowane strategie ich wdrażania do codziennej praktyki klinicznej.

Komentarz

Dobra komunikacja pomiędzy lekarzem i pacjentem jest jednym z najważniejszych elementów efektywnego i bezpiecznego leczenia onkologicznego. Wydaje się, że największe znaczenie ma ona w przypadku chorych poddawanych terapiom o założeniu paliatywnym, gdzie długotrwałe, sekwencyjne leczenie systemowe stanowi podstawę efektywnej kontroli procesu nowotworowego, a świadomość zagrożeń związanych zarówno z samą chorobą, jak i leczeniem onkologicznym jest kluczem do bezpiecznego prowadzenia leczenia. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, we współpracy m.in. z *National Cancer Institute* czy *National Comprehensive Cancer Network*, przygotowuje materiały, a także organizuje warsztaty pozwalające lekarzom onkologom poprawić ich umiejętności kontaktu z pacjentem onkologicznym. Opracowane rekomendacje dotyczące optymalnych strategii postępowania w komunikacji z chorymi będą w przyszłości wykorzystane w ramach inicjatyw PTOK.

Źródło

1. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3618–3632. <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.75.2311>.