

Wybrane doniesienia literaturowe

Stosowanie paklitakselu w schemacie zintensyfikowanym w populacji europejskiej nie poprawia wyników w zakresie PFS u chorych na nabłonkowego raka jajnika CS IC–IV — wyniki badania ICON8

Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr J. Wysocki²

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

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

W listopadzie 2019 roku w „Lancet” opublikowano wyniki badania ICON8, przeprowadzonego przez międzynarodową grupę FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), poświęconego porównaniu skuteczności chemioterapii pierwszej linii opartej na paklitakselu podawanym w schemacie co tydzień ze standardową chemioterapią stosowaną w schemacie co 3 tygodnie u chorych na raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w stadium IC–IV.

W badaniu JGOG3016 wykazano znamienne poprawę w zakresie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*; wydłużenie o 11 mies.) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*; wydłużenie o 38 mies.) w wyniku zastosowania paklitakselu w schemacie cotygodniowym w skojarzeniu z karboplatiną podawaną co 3 tygodnie w populacji japońskiej. Badanie ICON8 było natomiast badaniem III fazy, poświęconym ocenie chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu co tydzień w populacji w głównej mierze europejskiej. W badaniu tym uczestniczyły wcześniej nieleczone systemowo chore na nabłonkowego raka jajnika w stadium IC–IV. Chore w sposób losowy przydzielano do grupy leczonej karboplatiną (AUC 5 lub 6) w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² p.c. podawanymi co 3 tygodnie (grupa 1) lub do grupy otrzymującej karboplatinę (AUC 5 lub 6) co 3 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 80 mg/m² p.c. podawanymi co tydzień (grupa 2) bądź do grupy leczonej karboplatiną (AUC 2) w skojarzeniu z paklitakselem

w dawce 80 mg/m² p.c. podawanymi co tydzień (grupa 3). W okresie od czerwca 2011 roku do listopada 2014 roku do badania włączono łącznie 1566 chorych ze 117 ośrodków w Wielkiej Brytanii, Australii, Nowej Zelandii, Meksyku, Korei Południowej i Irlandii. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były PFS i OS.

Do lutego 2017 roku progresję choroby odnotowano u 65% chorych (1018). Zastosowanie paklitakselu w schemacie cotygodniowym nie wpłynęło w znamienny sposób na PFS [mediana PFS wyniosła 17,7 mies. (przedział międzykwartylowy: od 10,6 do nie osiągnięto) w grupie 1, 20,8 mies. (przedział międzykwartylowy: 11,9–59,0) w grupie 2 oraz 21,0 mies. (przedział międzykwartylowy: 12,0–54,0) w grupie 3; log-rank p = 0,35 dla grupy 2 wobec grupy 1; p = 0,51 dla grupy 3 wobec grupy 1]. Mimo że zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. były raportowane częściej u chorych otrzymujących paklitaksel w schemacie cotygodniowym, były to głównie zdarzenia niepowikłane, a gorączkę neutropeniczną i neuropatię czuciową obserwowano we wszystkich grupach z podobną częstością.

W omawianej publikacji podkreślono, że wstępne wyniki (analiza danych z pierwszych 9 miesięcy po randomizacji) wskazują na poprawę jakości życia przy stosowaniu schematu z podawaniem leków co 3 tygodnie (grupa 1 wobec grupy 2: p = 0,043; grupa 1 wobec grupy 3: p = 0,0018), szczegółowe wyniki oceny jakości życia chorych w badanych podgrupach zostaną jednak opublikowane oddzielnie.

Komentarz

Wyniki badania ICON8 można interpretować na dwa sposoby. Z jednej strony wyniki tej analizy ostatecznie obalają koncepcję wyższej aktywności schematu cotygodniowego i potwierdzają, że akceptowalnym i aktywnym postępowaniem jest stosowanie skojarzenia karboplatyny i paklitakselu co 3 tygodnie. Z drugiej jednak strony wyniki tego badania potwierdzają przydatność niskodawkowanych, cotygodniowych schematów paklitaksel + karboplatyna w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika. Jednym z ważnych aspektów utrudniających interpretację wyników badania ICON8 jest szeroka populacja chorych do niego kwalifikowanych, obejmująca zarówno chore na wczesnego raka jajnika w stopniu zaawansowania wg FIGO IC, jak i pacjentki z chorobą w stopniu IV. Tym samym badanie w istocie oceniało jednocześnie efekt 18-tygodniowego leczenia systemowego stosowanego u niektórych chorych z założeniem radykalnym (leczenie uzupełniające), a u innych — z założeniem paliatywnym. Z praktycznego punktu widzenia badanie potwierdziło, że

schematy cotygodniowe nie są gorszą opcją niż schematy 3-tygodniowe w postępowaniu o założeniu radykalnym, w którym leczenie systemowe stosuje się przez zdefiniowany, relatywnie krótki, okres. Z kolei biorąc pod uwagę coraz więcej danych przemawiających za korzyścią z paliatywnego leczenia systemowego stosowanego do momentu progresji, nie ma wątpliwości, że schematy cotygodniowe (szczególnie ze zoptymalizowaną dawką paklitakselu 60 mg/m² + karboplatyna AUC 2) są lepiej tolerowane i mogą być podawane długotrwale. Takiej możliwości nie ma natomiast w przypadku schematów 3-tygodniowych, których toksyczność praktycznie wyklucza stosowanie ich przez okres dłuższy niż 5–6 miesięcy.

Źródło

1. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32259-7).

Dołączenie pembrolizumabu do leczenia neoadiuwantowego w populacji chorych z TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania zwiększa odsetek pCR — wstępne wyniki badania Keynote-522

Jolanta Dobrzańska, Piotr J. Wysocki

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

W lutym 2020 roku w „NEJM” opublikowano wstępne wyniki wielośrodkowego badania Keynote-522, w którym porównano skuteczność leczenia neoadiuwantowego opartego na chemioterapii w połączeniu z pembrolizumabem ze skutecznością standardowej chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) we wczesnym stopniu zaawansowania [II i III stopień zaawansowania wg klasyfikacji AJCC (*American Joint Committee of Cancer*), 7 edycja].

We wcześniej przeprowadzonym badaniu I fazy Keynote-173 wykazano, że dołączenie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z miejscowo zaawansowanym TNBC zwiększa odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, *pathologic complete response*) bez zwiększania toksyczności takiego leczenia [w całej badanej populacji pCR wyniósł 60% (90-procentowy przedział ufności — CI, *confidence interval* 30–85)]. Z kolei w badaniu I-SPY2 oceniano wpływ dodania terapii anty-PD1 u chorych z miejscowo zaawansowanym TNBC oraz u chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi. W obu tych grupach dołączenie

pembrolizumabu do terapii przedoperacyjnej wiązało się z prawie 3-krotnym wzrostem szacowanego odsetka pCR w porównaniu ze standardową terapią (chore na TNBC: 60% wobec 20%, chore na HER2-ujemnego raka piersi: 34% wobec 13%).

Badanie Keynote-522 to randomizowane badanie III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które oceniało skuteczność pembrolizumabu dołączonego do terapii neoadiuwantowej, mierzoną jako odsetek pCR oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*). Populację badaną stanowiły chore z TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania, niepoddane wcześniej leczeniu przeciwnowotworowemu. Chore w sposób losowy przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pembrolizumab oraz placebo. W fazie przedoperacyjnej w ramieniu kontrolnym pacjentki (N: 390) otrzymywały 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu (80 mg/m²) i karboplatyny (AUC 1,5 lub AUC 5) z placebo, a następnie 4 cykle chemioterapii AC lub EC z placebo, natomiast w ramieniu eksperymentalnym chore otrzymywały taki sam schemat chemioterapii ale w skojarzeniu z pembroli-

zumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (N: 784 osoby). Po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym kontynuowano leczenie adiuwantowe z użyciem placebo (grupa 1) lub pembrolizumabu w dawce 200 mg (grupa 2) co 3 tygodnie do maksymalnie 9 podań.

W okresie od marca 2017 roku do sierpnia 2018 roku do badania włączono 1174 chore. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były pCR i EFS.

We wstępnych wynikach, po zrandomizowaniu 602 pacjentek, zaobserwowano znamienne wyższy odsetek pCR wśród chorych na TNBC we wczesnym stopniu zaawansowania otrzymujących terapię neoadiuwantową z pembrolizumabem w porównaniu z chorymi na TNBC, które otrzymywały samodzielną chemioterapię [(64,8% (95% CI 59,9–69,5) wobec 51,2% (95% CI 44,1–58,3), $p = 0,00055$)].

Równie korzystny trend wykazano, analizując podgrupy. Przykładowo, w populacji PD-L1(+) pCR (ypT0/Tis ypN0) w grupie z pembrolizumabem wyniósł 68,9% wobec 54,9% w populacji z placebo, natomiast w populacji PD-L1(–) odpowiednio 45,3% wobec 30,3%.

Również analiza EFS nie wykazała zwiększonej toksyczności leczenia połączonego z immunoterapią [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,63 (95% CI 0,43–0,93)]. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wynosiły 78,0% w grupie z pembrolizumabem oraz 73,0% w grupie placebo (częstość zgonów: 0,4% wobec 0,3%).

Komentarz

Aktywność immunoterapii w raku piersi ogranicza się obecnie jedynie do TNBC. W IMpassion 130 atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksem pozwolił na znamiennej redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 20%

oraz nieznamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 16%. Ocena skuteczności nowych terapii w warunkach leczenia przedoperacyjnego pozwala często na zdecydowanie szybsze niż w warunkach leczenia paliatywnego uzyskanie dowodów na ewentualną skuteczność określonej strategii terapeutycznej. Badanie Keynote-522 zostało skonstruowane w odniesieniu do wyników badania wczesnej fazy Keynote-173, które wykazało wyraźną korzyść z dodania pembrolizumabu do standardowej chemioterapii przedoperacyjnej w TNBC. Wstępne wyniki badania Keynote-522 potwierdzają założenia dotyczące co najmniej addytywnego efektu skojarzenia pembrolizumabu z rekomendowaną w rakach potrójnie ujemnych chemioterapią przedoperacyjną opartą na sekwencyjnym stosowaniu pochodnych platyny i taksanów a następnie antracykliny oraz cyklofosfamidu. Wzrost odsetka pCR — niezależnie od ekspresji PD-L1 — o ponad 13 punktów procentowych jest imponujący. Wstępne dane wskazują również na redukcję ryzyka nawrotu choroby, jednak na ostateczne potwierdzenie tego punktu końcowego przyjdzie jeszcze trochę poczekać. Jeśli jednak weźmie się pod uwagę dostępne dane literaturowe, jednoznacznie wskazujące na bardzo istotne znaczenie prognostyczne pCR, istnieje duże prawdopodobieństwo, że w ciągu kilkunastu miesięcy chemioimmunoterapia neoadiuwantowa w TNBC zacznie być uznawana za leczenie przedoperacyjne z wyboru.

Źródła

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2108–2121, doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

Wpływ suplementów diety na rokowanie chorych na raka piersi poddawanych chemioterapii uzupełniającej — wyniki badania DELCaP

Paulina Frączek, Piotr J. Wysocki

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

W prospektywnym badaniu DELCaP (*Diet, Exercise, Lifestyle and Cancer Prognosis*), równoległym do badania klinicznego III fazy SWOG S0221, oceniono wpływ suplementów diety stosowanych w trakcie chemioterapii (szczególnie antyoksydantów) na rokowanie chorych na raka piersi.

Do badania DELCaP zakwalifikowano chore włączone wcześniej do badania SWOG S0221 ($n = 1134$). Badanie SWOG S0221 ($n = 2716$) oceniało efekt

dwóch strategii uzupełniającej chemioterapii opartej na sekwencyjnym stosowaniu skojarzenia doksorubicyny i cyklofosfamidu, a następnie paklitakselu u chorych na wczesnego raka piersi.

Przy użyciu kwestionariusza (Q) pacjentki dwukrotnie odpowiadały na pytania dotyczące przyjmowania suplementów diety: przed rozpoczęciem leczenia (Q1 — w momencie włączenia do badania) oraz w trakcie chemioterapii (Q2 — po zakończeniu leczenia).

W badaniu wykazano, że stosowanie jakiegokolwiek spośród analizowanych antyoksydantów (witaminy A, C, E, karotenoidy, koenzym Q10) zarówno przed, jak i w trakcie leczenia wiązało się z gorszym (aczkolwiek statystycznie nieistotnym) rokowaniem. Przyjmowanie suplementów o działaniu antyoksydacyjnym wiązało się z wyraźnym trendem w kierunku wzrostu względnego ryzyka nawrotu choroby o 41% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 1,41; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,98–2,04] oraz zgonu o 40% (HR 1,40; 95% CI, 0,90–2,18). W analizie poszczególnych antyoksydantów stwierdzono, że stosowanie witaminy A wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem nawrotu choroby (o 400% — HR 4,06; 95% CI 1,26–13,16) oraz zgonu (o 350% — HR 3,53; 95% CI 1,05–11,93). W przypadku suplementów niebędących antyoksydantami przyjmowanie witaminy B₁₂ zarówno przed chemioterapią, jak i w jej trakcie miało znamienne niekorzystny wpływ zarówno na czas przeżycia wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) (HR 1,83; 95% CI, 1,15–2,92) jak i na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) (HR 2,04; 95% CI, 1,22–3,40). Stosowanie preparatów żelaza w trakcie leczenia zwiększało istotnie (prawie 2-krotnie) ryzyko nawrotu i zgonu. Nie wykazano wpływu preparatów multiwitaminowych na rokowanie.

Komentarz

Stosowanie terapii niekonwencjonalnych i alternatywnych, w tym suplementów diety, jest częstym zjawiskiem w onkologii. Chorzy i ich rodziny w desperackim poszukiwaniu sposobów poprawiających rokowanie bądź zwiększających szansę na pełne wyleczenie sięgają po metody cechujące się wątpliwą skutecznością, ale bardzo efektywnie reklamowane. W wielu przypadkach stosowane terapie nie mają żadnego wpływu na przebieg choroby i rokowanie, jednak coraz więcej danych przemawia nie tylko za szkodliwym wpływem wielu terapii alternatywnych na budżet chorych i ich rodzin, ale również za niekorzystnym oddziaływaniem

tych „cudownych metod” na rokowanie chorych. Na stronach Polskiej Ligi Walki z Rakiem (www.ligawal-kizrakiem.pl) znajduje się przetłumaczony na język polski serwis amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (NCI, *National Cancer Institute*), szczegółowo opisujący różne terapie alternatywne i niekonwencjonalne. Zarówno onkolodzy, jak i ich pacjenci powinni zdecydowanie częściej sięgać do zasobów tej bazy, aby w świadomy sposób poruszać się w gąszczu informacji na temat terapii alternatywnych i niekonwencjonalnych w onkologii.

Wokół suplementów diety, szczególnie tych o działaniu antyoksydacyjnym, narosło w ostatnich latach wiele mitów. Z jednej strony miały one neutralizować wolne rodniki tlenowe o działaniu promującym nowotworzenie, z drugiej zaś przeciwdziałać niektórym toksycznym mechanizmom leczenia onkologicznego. *De facto* przypisywano im wyłącznie korzystny wpływ na organizmy osób zarówno zdrowych, jak i chorych onkologicznie. Wyniki analizy DELCaP obalają twierdzenia dotyczące chorych z rozpoznaniem raka piersi, ale jest praktycznie pewne, że obserwacje te można rozszerzyć na inne nowotwory. Prawie 2-krotny wzrost ryzyka w wyniku stosowania witaminy B₁₂ czy preparatów żelaza potwierdza pesymistyczne przypuszczenia, ale prawie 4-krotny wzrost ryzyka nawrotu choroby i zgonu z powodu raka piersi w wyniku stosowania suplementów o działaniu antyoksydacyjnym jest wartością porażającą. Nie ulega wątpliwości, że wszystkie objęte analizą suplementy diety mają niekorzystny wpływ na rokowanie chorych na raka piersi i onkolodzy powinni za każdym razem informować o tym swoich pacjentów. Nie można już twierdzić, że suplementy mogą nie przynosić korzyści, ale na pewno nie szkodzą. Szkodzą — i to bardzo.

Źródło

1. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, et al. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol.* 2020; 38(8): 804–814. doi: 10.1200/JCO.19.01203.