

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2022, tom 8, numer 5



Aleksandra Łacko, Elżbieta Senkus

Trastuzumab emtanzyna w leczeniu wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi

Trastuzumab emtansine for early and advanced HER2 positive breast cancer

Leszek Kraj, Maciej Gryziak, Krzysztof Woźniak

Kabozantinib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego

Cabozantinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Ewa Paszkiewicz-Kozik, Jan Walewski

Przeciwciała anti-PD-1 w leczeniu chorych na chłoniaki

Anti-PD-1 antibodies for the treatment of lymphoma patients

Agnieszka J. Słowik, Piotr Wysocki

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Panitumumab in the treatment of colorectal cancer

Ireneusz Raczyński, Joanna Didkowska, Barbara Radecka

Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach

Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades

Anna Zadrożna-Nowak, Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski

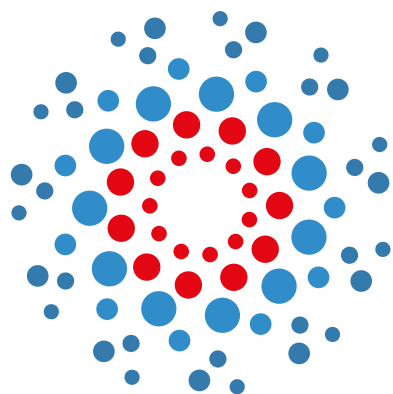
Praktyczne zasady stosowania hormonoterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi na podstawie danych z badań klinicznych

Practical aspects of using adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer based on data from clinical trials

Joanna Krawczyk-Lipiec, Leszek Kraj

Bezpieczeństwo i tolerancja skojarzonego postępowania z udziałem radiochemioterapii oraz leczenia konsolidującego durwalumabem u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stadium zaawansowania klinicznego

Safety and tolerability of chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation treatment with durvalumab in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)



onkoedu

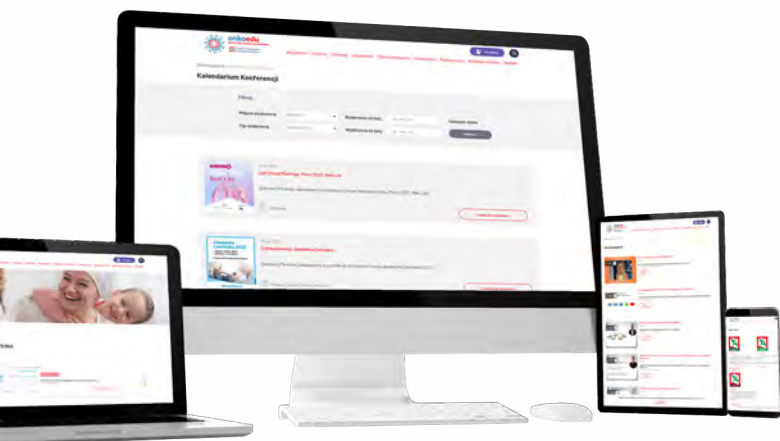
Serwis dla lekarzy onkologów

Artykuły, wywiady, wykłady, materiały
pokonferencyjne — wszystko w jednym miejscu

Intuicyjna nawigacja — materiały
ułożone tematycznie

Kalendarium konferencji
onkologicznych

Virtual meetings — relacje
z kongresów, wykłady z konferencji



22-0012.001.002

www.onko.edu.pl

Rzetelne źródło wiedzy, odwiedź stronę i sprawdź!

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziśław Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>



21-0533.005.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2022 Via Medica



KONFERENCJA HYBRYDOWA ONKOLOGIA GERIATRYCZNA W PRAKTYCE

Warszawa, 18 listopada 2022 roku

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
ul. Wilhelma Konrada Roentgena 5 oraz *online*

WWW.ONKOGERIATRIA.VIAMEDICA.PL

ORGANIZATOR



PATRONAT NAUKOWY



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



20-0019.001.011

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2022, tom 8, nr 5

PRACE PRZEGLĄDOWE

Trastuzumab emtanzyna w leczeniu wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi
Trastuzumab emtansine for early and advanced HER2 positive breast cancer

Aleksandra Łacko, Elżbieta Senkus309

Kabozantynib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego
Cabozantinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Leszek Kraj, Maciej Gryziak, Krzysztof Woźniak318

Przeciwciała anti-PD-1 w leczeniu chorych na chłoniaki
Anti-PD-1 antibodies for the treatment of lymphoma patients

Ewa Paszkiewicz-Kozik, Jan Walewski324

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego
Panitumumab in the treatment of colorectal cancer

Agnieszka J. Słowik, Piotr Wysocki333

Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach

Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades

Ireneusz Raczyński, Joanna Didkowska, Barbara Radecka344

Praktyczne zasady stosowania hormonoterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi na podstawie danych z badań klinicznych

Practical aspects of using adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer based on data from clinical trials

Anna Zadrożna-Nowak, Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski354

Bezpieczeństwo i tolerancja skojarzonego postępowania z udziałem radiochemioterapii oraz leczenia konsolidującego durwalumabem u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stadium zaawansowania klinicznego

Safety and tolerability of chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation treatment with durvalumab in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)

Joanna Krawczyk-Lipiec, Leszek Kraj374



VII LUBELSKIE SPOTKANIA ONKOLOGICZNE

Lublin, 18–19 listopada 2022 roku



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja na stronie:

www.onkolublin.viamedica.pl

ORGANIZATOR LOGISTYCZNY



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



21-0765.001.012

PROGRAMY LEKOWE W ONKOLOGII

— aspekty medyczne,
organizacyjne i ekonomiczne

**Warszawa,
2–3 grudnia 2022 roku**

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.programylekowe.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



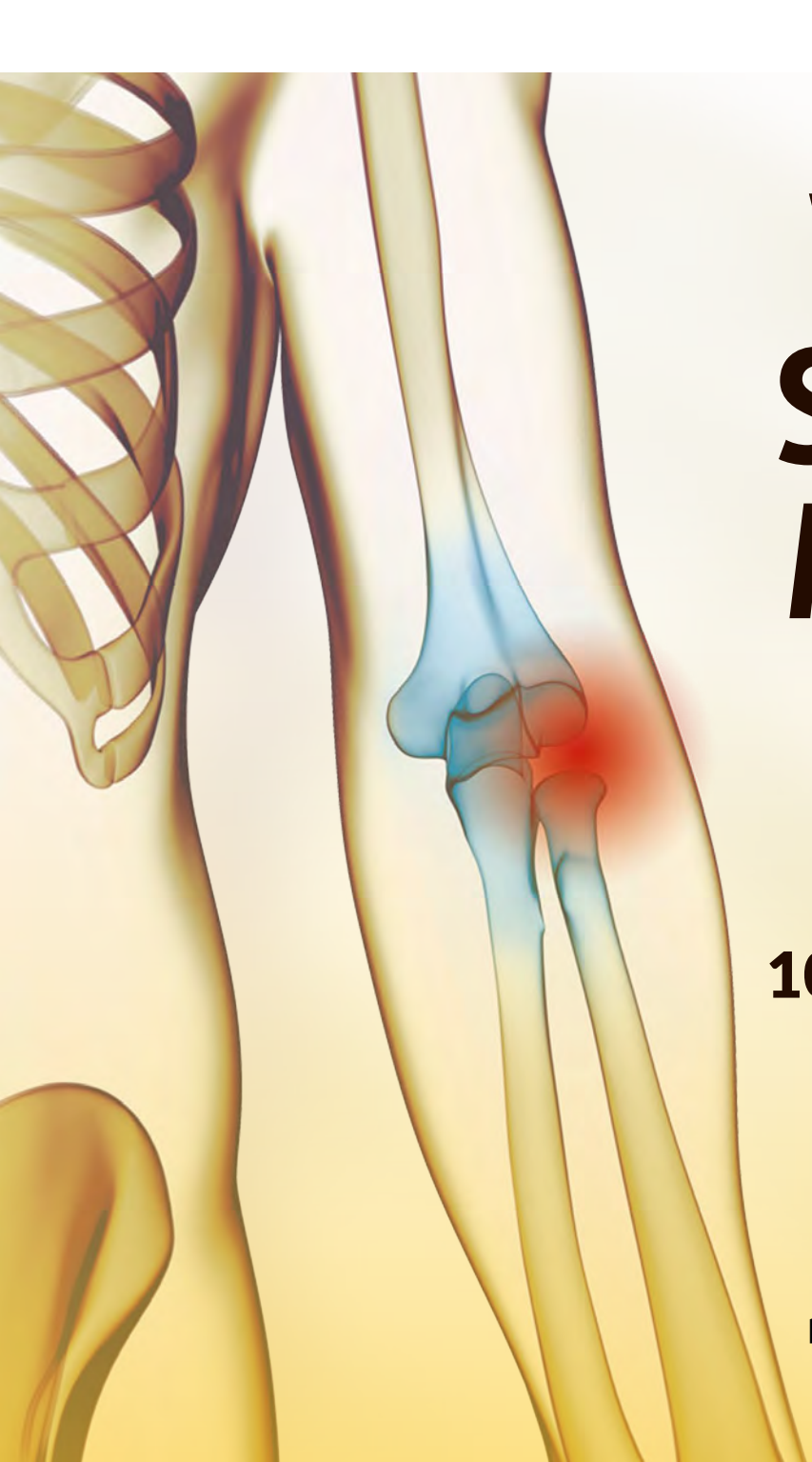
PARTNER



Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



22-3118.001.012



Warsaw Sarcoma Meeting 2022

**Warszawa
10 grudnia 2022 roku**

**Przewodniczący Komitetu
Naukowego**

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

PATRONAT



ORGANIZATOR



Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.warsawsarcoma.viamedica.pl

Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



21-0564.001.012

Aleksandra Łacko^{1,2}, Elżbieta Senkus³

¹Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Trastuzumab emtanzyna w leczeniu wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi

Trastuzumab emtansine for early and advanced HER2 positive breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: olalacko@wp.pl

STRESZCZENIE

Leki ukierunkowane molekularnie, skierowane przeciwko receptorowi HER2 znacząco poprawiły wyniki leczenia chorych na wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem przeciwciała anty-HER2 trastuzumabu oraz emtanzyny, która jest kompleksem MCC-DM1, czyli połączeniem leku cytotoksycznego — DM1 ze stabilnym łącznikiem MCC. W badaniach klinicznych III fazy stwierdzono przewagę T-DM1 nad standardowymi schematami drugiej i trzeciej linii leczenia zaawansowanego raka piersi w odniesieniu do wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego (OS) czasu przeżycia. Jednocześnie leczenie T-DM1 jest lepiej tolerowane w porównaniu ze stosowanym w ramionach kontrolnych. Chociaż u chorych leczonych w pierwszej linii T-DM1 samodzielnie lub w połączeniu z pertuzumabem nie udało się wykazać wydłużenia PFS w porównaniu ze standardowym leczeniem taksoidem z trastuzumabem, mediana czasu trwania odpowiedzi w ramionach z T-DM1 była znacząco dłuższa. W ostatnich latach T-DM1 stał się standardem leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi z nawrotem w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego trastuzumabem lub z progresją po leczeniu pierwszej linii opartym na taksoidach i trastuzumabie.

Wyniki badań klinicznych II fazy u chorych na wczesnego raka piersi świadczą o tym, że w niektórych grupach skuteczność samodzielnego leczenia T-DM1 jest porównywalna ze skutecznością leczenia anty-HER2 skojarzonego z chemioterapią. Z kolei u chorych na wczesnego raka piersi, u których po leczeniu przedoperacyjnym z zastosowaniem chemioterapii i trastuzumabu lub trastuzumabu z pertuzumabem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patologicznej, T-DM1 w leczeniu pooperacyjnym zmniejsza ryzyko inwazyjnego nawrotu o połowę. W grudniu 2019 roku koniugat trastuzumab emtanzyna został dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi, którzy nie uzyskali patologicznej całkowitej remisji po leczeniu przedoperacyjnym.

Słowa kluczowe: trastuzumab emtanzyna, wczesny i zaawansowany rak piersi

ABSTRACT

HER2-targeted therapy significantly improved treatment outcome in patients with early and advanced breast cancer. Trastuzumab emtansine is an antibody-drug conjugate consisting of the humanized monoclonal antibody trastuzumab covalently linked to the cytotoxic agent DM1. In phase three studies T-DM1 outperformed standard 1. and 2. line HER-2-targeted therapies with regard to progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Additionally, T-DM1 had favorable tolerability profile in comparison with treatment used in control arms. In the first line setting T-DM1 and T-DM1 plus pertuzumab were not superior to trastuzumab plus a taxane with regard to PFS, however median duration of response in T-DM1 arms was significantly longer. In recent years T-DM1 became a standard treatment in patients with HER2-positive, advanced breast cancer who had previously received trastuzumab and a taxane, separately or in

combination and either developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy or progressed on prior therapy for locally advanced or metastatic disease.

Data from several phase II trials in early breast cancer confirm comparable efficacy of T-DM1 alone and other HER 2- directed therapy combined with chemotherapy in selected patients in neoadjuvant setting. Furthermore, in women who have residual invasive disease after neoadjuvant taxane-based and HER-2-targeted therapy with trastuzumab or trastuzumab and pertuzumab, adjuvant T-DM1 reduces the risk of invasive breast cancer recurrence or death from any cause by 50%. In December 2019 European Medicinal Agency approved trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment in this patient population.

Key words: trastuzumab emtansine, early breast cancer, advanced breast cancer

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 309–317

Wstęp

Wprowadzenie leczenia ukierunkowanego molekularnie przeciw białku HER2 zmieniło historię naturalną HER2-dodatniego raka piersi [1]. Historycznie raki HER2-dodatnie charakteryzowały się bardziej agresywnym przebiegiem i krótszym w porównaniu z rakami HER2-ujemnymi czasem przeżycia bez nawrotu/progresji nowotworu (DFS, *disease-free survival*/PFS, *progression-free survival*) oraz całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*) [2]. Obecnie w przypadku raków charakteryzujących się obecnością receptora estrogenowego (luminalnych HER2-dodatnich) rokowanie zostało zrównane z obserwowanym w populacji raków luminalnych HER2-ujemnych, a w przypadku raków HER2-dodatnich bez obecności receptora estrogenowego, u których historycznie wyniki leczenia były zbliżone do obserwowanych w rakach potrójnie ujemnych, obecnie rokowanie jest zdecydowanie lepsze [1].

Ze względu na mechanizm działania leki ukierunkowane molekularnie przeciw białku HER2 można podzielić na oparte na przeciwciałach monoklonalnych [trastuzumab (TZB), pertuzumab (PTZ), trastuzumab emtanzyna (T-DM1)] oraz leki o aktywności inhibitorów kinazy tyrozynowej (lapatynib, neratynib). Przedmiotem niniejszego opracowania jest trastuzumab emtanzyna — T-DM1, będący przedstawicielem nowej grupy leków — koniugatów przeciwciał monoklonalnych i leków cytotoksycznych (*antibody-drug conjugate*). Trastuzumab emtanzyna stanowi połączenie przeciwciała anti-HER2 TZB oraz leku cytotoksycznego emtanzyny (majtanzyny, mertanzyny, DM-1). Emtanzyna jest silnym inhibitorem tubuliny, blokującym tworzenie mikrotubul poprzez wiązanie z beta tubuliną [3]. Ze względu na znaczną toksyczność związek ten nigdy nie wszedł samodzielnie do użytku klinicznego jako lek cytotoksyczny. Działanie T-DM1 odbywa się poprzez mediowaną przez TZB internalizację leku do komórek nowotworowych i rozkład na składniki czynne w obrębie lizosomów. Niezwiązany DM-1 jest następnie uwalniany do komórki, gdzie wiąże się z tubuliną, prowadząc do zahamowania mitozy (*mitotic arrest*) i śmierci komórki [4]. Dodatkowo, tworzący cząsteczkę

TZB wywiera „typowe” działanie neutralizujące receptor HER2 oraz wywołuje efekt cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

T-DM1 w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Najwcześniejsze dane kliniczne dotyczą zastosowania T-DM1 w zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. W badaniu EMILIA w grupie 991 chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej leczonych TZB i taksoidami, leczenie T-DM1 zostało porównane do ówczesnego standardu — skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu [5]. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były PFS (w niezależnej ocenie centralnej), OS i bezpieczeństwo leczenia. Terapia T-DM1 prowadziła do znamiennego zwiększenia mediany PFS do 9,6 miesiąca [w porównaniu z 6,4 miesiąca dla skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu; współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,65; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,55–0,77; $p < 0,001$] [5]. W grupie leczonej T-DM1 odnotowano również wyższe odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (43,6% vs. 30,8% w grupie leczonej kapecytabiną i lapatynibem; $p < 0,001$) i dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana: 12,6 vs. 6,5 miesiąca w grupie leczonej kapecytabiną i lapatynibem). Leczenie T-DM1 wiązało się też z wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia o co najmniej 5 punktów według skali *Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast Trial Outcome Index* (FACT-B TOI) [mediana: 7,1 miesiąca w grupie leczonej T-DM1 vs. 4,6 miesiąca dla skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu (HR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,012$)] [6] oraz charakteryzowało się mniejszą toksycznością niż skojarzenie kapecytabiny i lapatynibu [5]. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 19% i 20% chorych, a zdarzenia niepożądane w stopniach 3. i 4. — odpowiednio u 48% i 60% chorych leczonych T-DM1 vs. kapecytabiną i lapatynibem [7]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3.

i 4. u chorych leczonych T-DM1 były trombocytopenia (14%), wzrost aktywności aminotransferaz: asparaginianowej (AST, *aspartate transaminase*; 5%) i alaninowej (ALT, *alanine transaminase*; 3%) oraz niedokrwistość (4%) [7]. W większości przypadków dzięki zastosowaniu przerw w leczeniu i modyfikacji dawki możliwa była kontynuacja terapii T-DM1: z powodu trombocytopenii leczenie zostało przerwane u 2% chorych, a z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz u < 1% chorych. Leczenie T-DM1 wiązało się z podwyższonym ryzykiem krwawień (29,8% vs. 15,8% dla skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu), ale częstość krwawień w stopniach 3. i 4. była niska w obu grupach (2% vs. 1%) [5, 7].

Po opublikowaniu wyników badania 136 spośród 496 chorych leczonych wyjściowo kapecytabiną i lapatynibem otrzymało T-DM1; mediana czasu trwania leczenia w tej grupie wyniosła 6,3 miesiąca (zakres: 0–26,9 miesiąca) [7]. Mimo to w grupie pierwotnie leczonej T-DM1 odnotowano znamienne zwiększenie mediany OS do 29,9 miesiąca (vs. 25,9 miesiąca dla skojarzenia kapecytabiny i lapatynibu; HR 0,75; 95% CI 0,64–0,88) [7].

Badanie TH3RESA objęło 602 chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, leczonych wcześniej TZB, lapatynibem i taksoidami, losowo przydzielonych w proporcji 2:1 do leczenia T-DM1 lub „leczenia z wyboru lekarza prowadzącego”. Leczenie to w 83% obejmowało leki działające na szlak HER2 (w 80% był to TZB). Chorzy w badaniu otrzymali uprzednio 1–19 (mediana: 4) linii leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (bez uwzględnienia hormonoterapii), u 75% obecne były przerzuty do narządów miękkich, a u 11% — przerzuty do mózgu [8]. Leczenie T-DM1 prowadziło do znamiennego zwiększenia mediany PFS (6,2 miesiąca vs. 3,3 miesiąca w grupie „leczenia z wyboru lekarza prowadzącego”; HR 0,53, $p < 0,0001$); efekt ten był zbliżony we wszystkich analizowanych podgrupach. Podobne wyniki zaobserwowano, kiedy porównanie ograniczono tylko do chorych, którzy w ramieniu „leczenia z wyboru lekarza prowadzącego” otrzymali terapię opartą na TZB (mediana PFS: 6,2 vs. 3,2 miesiąca). Obiektywną odpowiedź na terapię odnotowano u 31% chorych leczonych T-DM1 i u 9% chorych otrzymujących „leczenie z wyboru lekarza prowadzącego” ($p < 0,0001$) [8]. Profil toksyczności T-DM1 był zbliżony do obserwowanego w badaniu EMILIA. Częstość działań niepożądanych w stopniach 3. i 4. skorygowana o czas ekspozycji na lek była ponad 2-krotnie niższa w grupie leczonej T-DM1 (123,6/100 vs. 278,4/100 pacjentolat) [9]. Połowa chorych przydzielonych wyjściowo do „leczenia z wyboru lekarza prowadzącego” otrzymała po progresji T-DM1. Mimo to OS w grupie pierwotnie leczonej T-DM1 (mediana: 22,7 miesiąca) było znamienne dłuższe od obserwowanego w grupie otrzymującej „leczenie z wyboru lekarza

prowadzącego” (mediana: 15,8 miesiąca; HR 0,68, $p = 0,0007$); wydłużenie OS obserwowano w prawie wszystkich analizowanych podgrupach chorych [9].

W obu opisanych badaniach korzyść z zastosowania T-DM1 była szczególnie silnie wyrażona w przypadku chorych z wysoką ekspresją mRNA HER2 (powyżej mediany) i z mutacjami *PIK3CA* [10, 11]. Co istotne, w łączonej analizie obejmującej chorych leczonych w ramach badań EMILIA i TH3RESA nie wykazano pogorszenia PFS i OS u osób, u których wystąpiła konieczność redukcji dawki T-DM1 lub przerwy w leczeniu z powodu toksyczności [12].

Dane z badań randomizowanych znalazły potwierdzenie w wynikach prospektywnego, jednoramienne-go badania KAMILLA, obejmującego ponad 2000 HER2-dodatnich chorych z progresją po leczeniu chemicznym skojarzonym z lekiem anti-HER2 z powodu zaawansowanego raka piersi lub w trakcie 6 miesięcy od ukończenia leczenia uzupełniającego (mediana PFS: 6,9 miesiąca, mediana OS: 27,2 miesiąca) [13].

Ze względu na fakt, że w ostatnich latach standardem leczenia pierwszej linii u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi stało się skojarzenie taksoidu, TZB i PTZ, oczywiste staje się pytanie o aktywność T-DM1 u chorych przeleczonych taką terapią. Dane kliniczne na ten temat są dość skąpe i w większości pochodzą z analiz obserwacyjnych. W badaniu obejmującym 78 chorych z 3 amerykańskich szpitali uniwersyteckich, leczonych wcześniej z zastosowaniem TZB i PTZ, ponad 30% badanych otrzymywało T-DM1 przez ≥ 6 miesięcy, a odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 18% chorych [14]. W grupie 250 chorych leczonych T-DM1 w 23 włoskich ośrodkach onkologicznych, spośród których 47 otrzymało wcześniej leczenie z zastosowaniem PTZ, odsetki odpowiedzi na leczenie i korzyści klinicznej nie różniły się pomiędzy grupami przeleczonymi i nieleczonymi PTZ. Formalnie nie zaobserwowano też różnic w PFS, choć numerycznie w grupie leczonej wcześniej PTZ czasy te były krótsze (mediana PFS: 4 vs. 6 miesięcy, mediana OS: 17 vs. 22 miesiące) [15]. Z kolei w publikacji opisującej populację 107 chorych leczonych T-DM1, w tym 34 osoby wcześniej leczone z zastosowaniem PTZ, mediany PFS dla grupy przeleczonej vs. nieleczonej PTZ wynosiły odpowiednio 5 miesięcy i 11 miesięcy (HR 2,02, $p = 0,01$) [16]. W kolejnej publikacji, odnoszącej się do populacji badania BIOMETA *Gruppo Italiano Mammella*, w grupie 77 chorych leczonych T-DM1 po wcześniejszej terapii pierwszej linii z zastosowaniem PTZ obiektywną odpowiedź uzyskano u 27,1% chorych, mediana PFS wynosiła 6,3 miesiąca, a 1 rok przeżyło 82% chorych (mediana nie została osiągnięta) [17].

Ze względu na wysokie ryzyko przerzutów do mózgu w zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi ważne jest pytanie dotyczące aktywności dostępnych leków u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu ner-

wowego. W przypadku T-DM1, ze względu na wielkość cząsteczki, może się pojawić obawa o zdolność przenikania leku przez barierę krew–mózg. Dostępne dane wskazują jednak, że lek ten wykazuje istotną klinicznie aktywność również w grupie chorych z przerzutami do mózgu. W grupie 399 chorych z przerzutami do mózgu z badania KAMILLA mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca (7,9 miesiąca w grupie bez przerzutów do mózgu). Odpowiedź radiologiczną w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono u 21%, a u kolejnych 22% uzyskano stabilizację zmian w mózgu trwającą ≥ 6 miesięcy [18]. W grupie 95 chorych z badania EMILIA, u których w momencie włączenia do badania obecne były przerzuty do mózgu, PFS oraz czas do progresji objawowej w ramieniu leczonym T-DM1 i w grupie kontrolnej nie różniły się; terapia T-DM1 była jednak związana ze znamienym wydłużeniem OS (mediana: 26,8 vs. 12,9 miesiąca w grupie leczonej skojarzeniem kapecytabiny i lapatinibu, HR 0,38; $p = 0,008$) [19]. Z kolei w grupie 39 chorych z 5 ośrodków francuskich obiektywną odpowiedź na leczenie T-DM1 zaobserwowano u 44% chorych, a u dodatkowych 15% uzyskano stabilizację choroby [20]. Mediana PFS wyniosła w tej grupie 6,1 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta (1 rok przeżyło 58% chorych) [20]. W grupie 303 chorych leczonych T-DM1 w 22 włoskich ośrodkach onkologicznych, spośród których u 87 obecne były przerzuty do mózgu, odpowiedź na leczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego odnotowano u 24,5%, a u kolejnych 30,2% uzyskano stabilizację choroby [21]. Co istotne, PFS nie różnił się pomiędzy grupami z przerzutami i bez przerzutów do mózgu [21]. Brak różnicy w PFS w zależności od obecności przerzutów do mózgu obserwowano również w opisanym powyżej badaniu z 23 ośrodków włoskich, choć OS był dłuższy u chorych bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (20 vs. 16 miesięcy) [15].

Kolejnym krokiem była próba oceny skuteczności T-DM1 w pierwszej linii leczenia — stanowiło to przedmiot badania MARIANNE, które objęło 1095 chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi, dotychczas nieleczonych z powodu zaawansowanego nowotworu, losowo przydzielonych do standardowej terapii docetakselem lub paklitakselem skojarzonym z TZB, T-DM1 lub T-DM1 skojarzonym z PTZ [22]. Leczenie z zastosowaniem T-DM1 (T-DM1 lub T-DM1 + PTZ) cechowało się skutecznością mierzoną PFS nie gorszą (*noninferior*) niż standardowe skojarzenie taksoidów i TZB, ale nie udało się wykazać wydłużenia PFS. Zbliżone były też odsetki odpowiedzi na leczenie i OS. Prawdopodobieństwo odpowiedzi było wyższe u chorych z guzami charakteryzującymi się wyższą ekspresją HER2 mRNA, niezależnie od typu zastosowanej terapii. W grupie tej odnotowano też numerycznie dłuższe PFS i OS [23, 24]. Dłuższy PFS zaobserwowano także w przypadku guzów bez mutacji *PIK3CA* [24]. Mediana czasu

trwania odpowiedzi w ramionach z T-DM1 wynosiła 20,7 i 21,2 miesiąca w porównaniu z 12,5 miesiąca u chorych leczonych docetakselem i TZB [22, 23].

Profil toksyczności T-DM1 był zbliżony do obserwowanego w dotychczasowych badaniach z zastosowaniem T-DM1. Leczenie przy użyciu T-DM1 charakteryzowało się niższą częstością zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 . (47,1% i 48,6% vs. 55,8% w grupie leczonej przy zastosowaniu taksoidów); rzadziej dochodziło też do zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (18,3% i 19,1%) w porównaniu z leczeniem opartym na taksoidach (29,7%). W grupach leczonych T-DM1 obserwowano również wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (*health-related quality of life*) (mediana: 7,7 i 9,0 miesięcy u chorych leczonych z zastosowaniem T-DM1 w porównaniu z 3,6 miesiąca w grupie leczonej za pomocą taksoidów) oraz czasu do pojawienia się klinicznie istotnej neuropatii (mediana: 6,2 i 4,2 miesiąca vs. 2,1 miesiąca) [23]. Wyniki badania MARIANNE, choć ogólnie postrzegane jako negatywne, sugerują jednak możliwość zastąpienia u wybranych chorych standardowej chemioterapii opartej na taksoidach i TZB leczeniem o korzystniejszym profilu toksyczności, choć brak jest danych pozwalających na porównanie skuteczności T-DM1 z obecnie obowiązującym standardem leczenia pierwszej linii w postaci skojarzenia taksoidu, TZB i PTZ.

T-DM1 w leczeniu wczesnego raka piersi

U chorych na HER2-dodatniego raka piersi w II i III stopniu zaawansowania klinicznego standardem postępowania stało się systemowe leczenie przedoperacyjne [25]. Schematy leczenia przedoperacyjnego zawierają lek lub leki anty-HER2 (TZB lub T-DM1 z PTZ) oraz chemioterapię. Tego rodzaju terapia pozwala na uzyskanie całkowitej remisji patologicznej (*pCR, pathologic complete response*) u około 40–60% chorych [26–29]. O ile leki anty-HER2 są dobrze tolerowane, chemioterapia wiąże się z istotnym ryzykiem wczesnych i późnych powikłań. T-DM1 łączy działanie leku anty-HER2 oraz chemioterapii, przy czym w znacznym stopniu pozbawiony jest typowych dla chemioterapii działań niepożądanych. Stąd lek ten stanowi potencjalnie atrakcyjną alternatywę dla skojarzenia chemioterapii z lekami anty-HER2 w leczeniu przedoperacyjnym, zwłaszcza — choć nie tylko — u chorych w podeszłym wieku, z przeciwwskazaniami do chemioterapii lub niechętnych chemioterapii.

T-DM1 w leczeniu przedoperacyjnym

Leczenie przedoperacyjne stanowi optymalny model oceny skuteczności nowych leków. Powszechnie, choć dość dogmatycznie akceptowanym zastępczym punktem

końcowym takich badań jest częstość pCR. W przypadku HER2-dodatniego raka piersi jest to o tyle uzasadnione, że w licznych badaniach i metaanalizach wykazano silny związek pomiędzy pCR a parametrami przeżycia [30]. Skuteczność T-DM1 w leczeniu przedoperacyjnym oceniono w trzech badaniach klinicznych. Ich wyniki potwierdzają znaczną aktywność tego leku w terapii wczesnego raka piersi.

W badaniu III fazy KRISTINE 444 chorych przydzielono losowo do 6 cykli leczenia T-DM1 i PTZ ($n = 223$) lub docetaksel (T), karboplatiną (C), TZB (H) i PTZ ($n = 221$) [31]. Głównym punktem końcowym badania była częstość pCR, która wynosiła 44,4% w grupie T-DM1 + PTZ wobec 55,7% w grupie TCH [docetaksel (T), karboplatyna (C), trastuzumab (H)] + PTZ. Bezwzględna różnica 11,3 punktów procentowych na korzyść TCH + PTZ była znamienna statystycznie (95% CI od -20,5 do -2,0; $p = 0,016$). Leczenie T-DM1 było jednak lepiej tolerowane. U chorych w ramieniu T-DM1 + PTZ w porównaniu z TCH + PTZ obserwowano znacząco mniej powikłań w stopniu 3. i 4. (13% vs. 64%) oraz poważnych działań niepożądanych (5% vs. 29%). Podobnie jak w innych badaniach, najczęściej występującymi powikłaniami w stopniu 3. i 4. były małopłytkowość, zmęczenie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i hipokaliemia. Wszystkie wymienione toksyczności występowały jednak częściej u chorych z ramienia TCH + PTZ (małopłytkowość: 1% vs. 5%; zmęczenie: 1% vs. 3%; wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej: 1% vs. 2% i hipokaliemia: 1% vs. 2%). Także jakość życia chorych leczonych z zastosowaniem T-DM1 okazała się znamiennej lepsza (mediana czasu do pogorszenia jakości życia: 4,63 miesiąca w ramieniu T-DM1 + PTZ vs. 3,02 miesiąca w ramieniu TCH + PTZ).

W odniesieniu do głównego punktu oceny, czyli odsetka chorych z pCR, jest to badanie negatywne. Jednak rzeczywistą wartość leczenia wyznaczają parametry przeżycia, które w badaniu tym stanowiły dodatkowe parametry oceny skuteczności: czas przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, *event-free survival*) oraz czas przeżycia wolnego od inwazyjnego nawrotu (IDFS, *invasive disease-free survival*). Pierwszy z nich obejmuje czas od randomizacji do progresji choroby, w tym progresji miejscowej przed leczeniem chirurgicznym, nawrotu choroby: miejscowego, regionalnego, odległego, nieinwazyjnego w piersi, a także inwazyjnego i nieinwazyjnego w drugiej piersi lub zgonu niezależnie od jego przyczyny. Natomiast IDFS definiowany na podstawie standardowej definicji dla punktów końcowych badań (kryteria STEEP, *Standardized Definitions for Efficacy and End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*) jest czasem od zabiegu chirurgicznego do pierwszego udokumentowanego inwazyjnego nawrotu lub zgonu.

Analiza tych dodatkowych punktów końcowych wykazała, że zastąpienie przedoperacyjnej chemioterapii przez T-DM1 wiązało się co prawda z większym ryzy-

kiem zdarzeń o charakterze EFS (HR 2,61; 95% CI 1,36–4,98), ale cechowało się porównywalnym ryzykiem zdarzeń typu IDFS (HR 1,11; 95% CI 0,52–2,40) [32]. Po leczeniu chirurgicznym nie stwierdzono różnic w IDFS pomiędzy ramionami badania, co było spowodowane znaczną częstością progresji miejscowych podczas leczenia przedoperacyjnego w ramieniu T-DM1 + PTZ [$n = 15$ (6,7%)] oraz nieinwazyjnych nawrotów po leczeniu chirurgicznym [$n = 3$ (1,3%)]. Takich zdarzeń nie stwierdzono w ramieniu TCH + PTZ. U wszystkich chorych, u których doszło do progresji podczas leczenia przedoperacyjnego, stwierdzono niską lub heterogenną ekspresję HER2. Wyniki te w połączeniu z danymi z innych badań u chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi wskazują, że istnieje zależność pomiędzy poziomem ekspresji HER2 a zakresem korzyści z leczenia T-DM1. Wyniki badania KRISTINE oraz innych badań z T-DM1 sugerują, że chorzy z niską i/lub heterogenną ekspresją HER2 mogą wymagać konwencjonalnej chemioterapii skojarzonej z leczeniem anty-HER2, natomiast u chorych z wyższą niż mediana ekspresją HER2 mRNA leczenie T-DM1 ma przewagę nad standardowym, z zastosowaniem chemioterapii [10, 11, 32].

W kolejnym badaniu II fazy PREDIX HER2 u 199 chorych w ramach leczenia przedoperacyjnego podjęto próbę porównania samego T-DM1 ze skojarzeniem TZB, PTZ i docetakselu (D) (DTP) [33]. Wszystkie chore w leczeniu uzupełniającym otrzymały epirubicynę i cyklofosfamid (4 cykle w ramieniu z T-DM1 i 2 cykle w ramieniu z DXL) oraz 11 cykli TZB. Leczenie przedoperacyjne obejmowało podanie 6 cykli według przydzielonego schematu. Punktem końcowym była również częstość pCR. W przeciwieństwie do badania KRISTINE nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości pCR pomiędzy obydwoma ramionami badania (47% w ramieniu DTP vs. 45% w ramieniu T-DM1; $p = 0,359$). Podobnie jak we wszystkich innych badaniach, pCR występowała częściej u chorych z rakami nieluminalnymi (67% w grupie DTP i 59% w grupie T-DM1; $p = 0,502$) niż u chorych z rakami luminalnymi (36% w obydwu ramionach badania; $p = 0,929$). W porównaniu z chemioterapią skojarzoną z podwójną blokadą HER2 leczenie T-DM1 było znacznie lepiej tolerowane. Przykładowo, częstość gorączek neutropenicznych w stopniu 3. i 4. wynosiła 26% vs. 3%, biegunek w stopniu 1. i 2. — 59% vs. 7%, a polineuropatii czuciowej w stopniu 1. i 2. — 30% vs. 17%. Natomiast w ramieniu z T-DM1 występowało więcej powikłań wątrobowych (14% vs. 3% dla stopnia 1. i 2.).

Interesującą, choć wciąż słabo poznaną opcją jest kojarzenie T-DM1 z hormonoterapią (HT) u chorych na HER2-dodatniego, luminalnego wczesnego raka piersi. W prospektywnym badaniu II fazy ADAPT, przeprowadzonym przez *West German Study Group*, 375 chorych poddanych leczeniu przedoperacyjnemu przydzielono losowo do jednego z trzech ramion badania: T-DM1, T-DM1 w skojarzeniu z HT lub TZB z HT. Leczenie było

podawane w standardowych dawkach przez 4 cykle. Jak we wszystkich innych badaniach dotyczących leczenia przedoperacyjnego, punkt końcowy stanowiła częstość pCR, która wynosiła 41,0% w ramieniu z samym T-DM1 i 41,5% w ramieniu T-DM1 z HT wobec 15,1% u chorych leczonych TZB i HT ($p < 0,001$).

U chorych z tzw. wczesną odpowiedzią, zdefiniowaną jako zmniejszenie wartości indeksu proliferacyjnego Ki67 o $\geq 30\%$ po 1 cyklu leczenia, prawdopodobieństwo uzyskania pCR było niemal 2-krotnie większe niż u pozostałych chorych [34].

Częstość pCR obserwowana po jedynie 4 cyklach przedoperacyjnego leczenia T-DM1 okazała się porównywalna do uzyskiwanej u HER2-dodatnich chorych z koekspresją receptora estrogenowego (ER) po standardowej chemioterapii z TZB, a nawet „podwójną blokadą” HER2, choć dodanie HT do T-DM1 nie wydaje się zwiększać skuteczności leczenia, przynajmniej w odniesieniu do wybranego punktu końcowego badania. Należy jednak pamiętać, że związek pomiędzy pCR a czasem przeżycia w populacji chorych HER2-dodatnich zależy od ekspresji receptorów hormonalnych. W metaanalizie przeprowadzonej wyłącznie w tej grupie chorych ($n = 5768$) związek ten, choć statystycznie znamieny we wszystkich podgrupach, jest słabszy dla guzów luminalnych niż dla nieluminalnych ($HR = 0,37$ dla całej populacji HER2-dodatniej, $HR = 0,29$ dla guzów HER2-dodatnich/nieluminalnych i $HR = 0,52$ dla guzów HER2-dodatnich/luminalnych) [35]. Niedostateczne dane dotyczące wpływu dołączenia HT do leczenia okołoperacyjnego na przeżycia nie uprawniają do wnioskowania o braku wartości HT w skojarzeniu z T-DM1, a wyniki badania WSG ADAPT oraz analiz dodatkowych w badaniu PREDIX HER2 wskazują, że T-DM1 cechuje się porównywalną skutecznością u chorych z ekspresją ER oraz że istnieje potrzeba ustalenia odmiennej strategii leczenia luminalnych i nieluminalnych HER2-dodatnich raków piersi.

Opisane trzy badania sugerują, że schematy z TZB $\pm$ PTZ w leczeniu przedoperacyjnym nie mają znaczącej przewagi nad T-DM1 w monoterapii, w odniesieniu do częstości pCR [32–34]. Zarówno w badaniach u chorych na wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia T-DM1 jest wysoka ekspresja HER2 mRNA [10, 11, 34]. Dodanie PTZ lub HT do T-DM1 nie wydaje się poprawiać częstości pCR [31, 32]. Częstym komentarzem do tych badań jest stwierdzenie, że T-DM1 może być wartościową opcją leczenia chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii. Można też na ich podstawie spekulować, czy rzeczywiście wszystkie chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi wymagają chemioterapii; być może w przyszłości u części chorych możliwe będzie odstępianie od tej opcji. Leczenie T-DM1 jest dobrze tolerowane, a możliwość pominięcia standardowej chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym oznaczałaby zmniejszenie ryzyka

nie tylko wczesnych, ale i późnych powikłań leczenia, takich jak kardiomiopatia antracyklinowa czy nowotwory hematologiczne. Chociaż skuteczność T-DM1 wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach i prawdopodobnie doboru chorych na podstawie ekspresji HER2 mRNA, T-DM1 może się okazać leczeniem przynajmniej tak samo skutecznym jak schematy z chemioterapią.

T-DM1 w leczeniu pooperacyjnym

Leczenie przedoperacyjne jest testem wrażliwości na stosowaną terapię, która prowadzi do selektywnej eliminacji klonów wrażliwych. Wydaje się, że w przypadku przynajmniej niektórych fenotypów raka piersi, takich jak nowotwory „potrójnie negatywne” (TNBC, *triple-negative breast cancer*) lub HER2-dodatnie, chorzy z przetrwałym nowotworem wymagają innej strategii, na przykład wykorzystania leku o odmiennym mechanizmie działania. Założenie to potwierdzają wyniki badania CREATE-X w odniesieniu do TNBC oraz badania KATHERINE u chorych z guzami HER2-dodatnimi [36–37]. W badaniu KATHERINE 1486 chorych, u których po przedoperacyjnej chemioterapii z TZB $\pm$ PTZ nie stwierdzono pCR, losowo przydzielono do leczenia uzupełniającego T-DM1 (743 chorych) lub kontynuacji podawania TZB (743 chorych) [36]. Leczenie było prowadzone przez 42 tygodnie (14 cykli). W analizie okresowej badania wykazano, że inwazyjny nawrót lub zgon wystąpił u 91 chorych z ramienia T-DM1 (12,2%) i 165 chorych z ramienia z TZB (22,2%). Szacowany odsetek chorych wolnych od inwazyjnego nawrotu po 3 latach wynosił 88,3% w ramieniu z T-DM1 i 77,0% w grupie z TZB ($HR 0,50$; 95% CI 0,39–0,64; $p < 0,001$), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka inwazyjnych zdarzeń (nawroty i zgony) o połowę. Bezwzględna różnica w IDFS pomiędzy ramionami badania wynosiła aż 11,3 punktów procentowych i chociaż założenia statystyczne badania nie obejmowały oceny przeżyć ogólnych, a obserwacja trwała zbyt krótko, HR dla przerzutów odległych i zgonów również wskazuje na istotną korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem T-DM1 (odpowiednio 0,6 i 0,7). Korzyści z leczenia były niezależne od obecności receptorów hormonalnych, masy choroby resztkowej, przebytego leczenia przedoperacyjnego (TZB z chemioterapią vs. podwójna blokada TZB z PTZ i chemioterapią) ani wstępnego zaawansowania. Leczenie T-DM1 w porównaniu z TZB wiązało się z większą częstością powikłań w stopniu 1. i 2., zwłaszcza małopłytkowości, nudności i podwyższonej aktywności aminotransferaz, poważnych działań niepożądanych (12,7% vs. 8,1%), a także działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższych (25,7% vs. 15,4%). W grupie z T-DM1 znamiennej większa liczba chorych przerwała leczenie z powodu toksyczności (18,0% vs. 2,1%). W grupie leczonej T-DM1 2-krotnie częściej odnotowano popromienne zapalenie płuc, choć częstość tego powikłania była niewielka (1,5%). Również częstość

powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego okazała się marginalna (0,3% w obu ramionach badania). Mimo większej częstości małopłytkowości u chorych leczonych T-DM1 odsetek chorych z małopłytkowością w stopniu 3. lub krwawieniami był identycznie niski w obu podgrupach. Objawy przetrwałej polineuropatii po wcześniejszym leczeniu taksoidami obserwowano po zakończeniu leczenia niemal 3-krotnie częściej w ramieniu z T-DM1 w porównaniu z leczonymi TZB (18,6% vs. 6,9%) przy czym u 10 chorych leczonych T-DM1 (1,4%) wystąpiła polineuropatia w stopniu 3. (dopuszczano włączenie do badania chorych z polineuropatią w stopniu 1.). U blisko 75% pacjentów objawy te ustąpiły po zakończeniu leczenia. W obu grupach u 5% chorych doszło do rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego jako pierwszej lokalizacji nawrotu, co potwierdza wcześniejsze obserwacje, że nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym pozostaje istotnym problemem, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Sukces badania KATHERINE stanowi — oprócz wykazania niewątpliwej aktywności klinicznej T-DM1 — również efekt właściwego doboru chorych. Związek pomiędzy obecnością zmian resztkowych po leczeniu przedoperacyjnym a przeżyciem wykazano w licznych badaniach i metaanalizach [30]. Brak całkowitej remisji patomorfologicznej jest wskaźnikiem oporności na wcześniej stosowane leczenie, a chore, u których nie uzyskano pCR, mają niekorzystne rokowanie. W porównaniu z innymi badaniami oceniającymi rolę eskalacji leczenia uzupełniającego HER2-dodatniego raka piersi (APHINITY, ExteNET) populacja chorych w badaniu KATHERINE stanowi grupę obciążoną najgorszym rokowaniem [38–40]. W tym kontekście T-DM1 jest pierwszym lekiem po TZB, który stosowany w leczeniu okołoperacyjnym wydaje się rzeczywiście zmieniać naturalny przebieg choroby, a wyniki badania KATHERINE niewątpliwie wpływają na praktykę kliniczną, wskazując na celowość stosowania T-DM1 w leczeniu uzupełniającym u chorych ze zmianami resztkowymi po leczeniu przedoperacyjnym. Stanowią także dodatkowy — bardzo mocny — argument przemawiający za stosowaniem leczenia przedoperacyjnego u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, które, choć jest zalecane między innymi po to, aby zmniejszyć zakres leczenia operacyjnego, w odniesieniu do wpływu na przeżycia ma niewielkie oparcie w dowodach naukowych w porównaniu z leczeniem uzupełniającym. Wobec pojawienia się opcji dodatkowego leczenia uzupełniającego w grupie chorych wyselekcjonowanej pod kątem suboptimalnej wrażliwości na leczenie przedoperacyjne, rutynowe stosowanie tego ostatniego pozwoli na dobór chorych do terapii, która w znaczącym stopniu może poprawić ich rokowanie. Czy zmieni to wykorzystanie innych leków anti-HER2 w leczeniu uzupełniającym — nie wiadomo. Według obecnych zaleceń [ESMO (*European Society of Medical Oncology*), NCCN (*National*

Comprehensive Cancer Network)] u chorych z pCR po leczeniu przedoperacyjnym wskazana jest kontynuacja leczenia PTZ i TZB lub samym TZB [25, 41]. W badaniu KATHERINE tylko niewielki odsetek chorych otrzymał w leczeniu przedoperacyjnym PTZ (około 18%), a w leczeniu uzupełniającym w ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali wyłącznie TZB. Wobec braku korzyści z leczenia uzupełniającego PTZ u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych oraz niekwestionowanej wartości T-DM1 u chorych z przetrwałym nowotworem po leczeniu przedoperacyjnym, racjonalnym wskazaniem do leczenia uzupełniającego PTZ jest zajęcie węzłów chłonnych (cN+) przed leczeniem i pCR po leczeniu przedoperacyjnym [36, 39], chociaż ze względu na dobre rokowanie u chorych z całkowitą odpowiedzią patologiczną korzyść z leczenia PTZ jest prawdopodobnie bardzo ograniczona. Zagadnienie to wymaga wyjaśnienia w badaniach klinicznych. Przypuszczalnie z leczenia uzupełniającego zostanie wyeliminowany również neratynib, ze względu na znacznie mniejsze korzyści i niekorzystny profil toksyczności [40].

T-DM1 w leczeniu wczesnego raka piersi może zmienić także scenariusz leczenia nawrotów. Obecny standard leczenia tej grupy chorych, to jest PTZ z TZB i taksoidem w nawrotach po co najmniej 12 miesiącach od leczenia uzupełniającego oraz T-DM1 w kolejnych liniach. Obecnie nie znamy wartości leczenia T-DM1 w chorobie uogólnionej u chorych wcześniej leczonych T-DM1 we wczesnym raku piersi.

Mimo że opublikowane dane z badania KATHERINE stanowią wyniki pierwszej analizy okresowej, w maju 2019 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła T-DM1 do leczenia wczesnego raka piersi, a w grudniu 2019 roku leczenie uzyskało ostateczną aprobatę Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*).

Innym kierunkiem badań dotyczących zastosowania T-DM1 w leczeniu uzupełniającym jest badanie II fazy TBCRC 033 (ATEMPT), którego wyniki przedstawiono podczas *San Antonio Breast Cancer Conference* w 2019 roku [42]. Założeniem badania była ocena tolerancji leczenia i skuteczności T-DM1 w grupie dobrze rokujących chorych na HER2-dodatniego raka piersi w stopniu I. Do analizy włączono 497 chorych przydzielonych losowo w stosunku 3:1 do leczenia T-DM1 (17 cykli) lub TZB z paklitakselą (TH) (12 cykli paklitakselu, 17 cykli TZB). Cele badania, ze względu na niewielką liczebność badanych grup, nie obejmowały porównania skuteczności T-DM1 wobec TH. Odsetek DFS po 3 latach u chorych z ramienia T-DM1 wynosił aż 98,5%. Co ciekawe, mimo identycznej częstości klinicznie znaczących powikłań w obu ramionach leczenie przerwało aż 17% chorych z grupy leczonej T-DM1 wobec 6% z ramienia z TH. Mimo subiektywnie lepszej tolerancji leczenia wykorzystanie T-DM1 w tym wskazaniu może być ograniczone ze względu na większą częstość niektórych powikłań uniemożliwiają-

cych kontynuację leczenia, takich jak trombocytopenia czy wzrost stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferazy alaninowej w ramieniu z T-DM1. Wysokie odsetki przeżyć wolnych od choroby uzyskane zarówno w badaniu APT, jak i ATEMPT wskazują raczej na potrzebę dalszej deeskalacji leczenia w tej grupie [42, 43].

Natomiast próbą intensyfikacji leczenia uzupełniającego u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu jest badanie III fazy KAITLIN porównujące T-DM1 z pertuzumabem wobec taksonu z trastuzumabem i pertuzumabem po 3–4 cyklach chemioterapii z antracyklinami. W badaniu nie udało się wykazać ani wydłużenia IDFS, ani zmniejszenia toksyczności leczenia. Czas przeżycia wolnego od inwazyjnego nawrotu po 3 latach wynosił 94,1% w ramieniu kontrolnym i 92,7% w ramieniu z T-DM1 (HR = 0,97; 95% CI 0,71–1,32). Także w podgrupie większego ryzyka nawrotu, u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, T-DM1 nie miał przewagi nad taksonem z TZB i PTZ. Pomimo niemal identycznej częstości działań niepożądanych w ramieniu z T-DM1 obserwowano więcej powikłań wątrobowych (5,9% vs. 2,1%) oraz neuropatii (3,9% vs. 2,4%) i podobnie jak w badaniu ATEMPT więcej chorych w ramieniu z T-DM1 w porównaniu z ramieniem z TZB przerwało leczenie z powodu toksyczności (26,8% vs. 4,0%). Wyniki tego badania nie zmieniają standardu leczenia uzupełniającego, ale wskazują na to, że T-DM1 może stanowić alternatywną opcję leczenia u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia taksonami [44].

Podsumowanie

Wykazanie w badaniach EMILIA i TH3RESA przewagi T-DM1 nad standardowymi schematami leczenia drugiej i trzeciej linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego czasu przeżycia sprawiło, że T-DM1 stał się standardem leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi z nawrotem w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego z zastosowaniem TZB lub z progresją po leczeniu anty-HER w chorobie zaawansowanej. Wyniki badań randomizowanych znajdują potwierdzenie w danych z prospektywnego badania obserwacyjnego (KAMILLA). Mimo że badania z T-DM1 w leczeniu przedoperacyjnym nie zmieniły standardu postępowania, ich rezultaty świadczą o tym, że u niektórych chorych możliwa jest deeskalacja leczenia, a w przyszłości być może nawet wykorzystanie schematów bez chemioterapii. Nadal nie wiadomo, jaka jest wartość samodzielnego leczenia T-DM1 u niewyselekcjonowanych chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. Na podstawie wyników badań PREDIX HER2 oraz WSG ADAPT można przypuszczać, że przynajmniej w przypadku guzów z koekspresją receptora HER2 i receptorów hormonal-

nych lub z wysoką ekspresją HER2 mRNA skuteczność T-DM1 jest porównywalna z leczeniem anty-HER2 skojarzonym z chemioterapią. Wyniki badania ATEMPT potwierdzają znakomite rokowanie u chorych w stopniu I, leczonych zarówno T-DM1, jak i schematem TH. Przy czym problemy związane z toksycznością hematologiczną i wątrobową mogą w praktyce utrudnić stosowanie leczenia opartego jedynie na T-DM1. W badaniu KATHERINE zmiana leczenia anty-HER2 u chorych bez pCR z TZB ($\pm$ PTZ) w leczeniu przedoperacyjnym na T-DM1 w leczeniu pooperacyjnym znacząco poprawiła wyniki leczenia, zmniejszając o połowę ryzyko nawrotu.

Piśmiennictwo

1. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 92–98, doi: [10.1200/JCO.2008.19.9844](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9844), indexed in Pubmed: [19933921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933921/).
2. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol.* 1997; 15(8): 2894–2904, doi: [10.1200/JCO.1997.15.8.2894](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.8.2894), indexed in Pubmed: [9256133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9256133/).
3. National Cancer Institute: Definition of Maytansine. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/maytansine>.
4. Teicher BA, Doroshow JH. The promise of antibody-drug conjugates. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1847–1848, doi: [10.1056/NEJMe1211736](https://doi.org/10.1056/NEJMe1211736), indexed in Pubmed: [23134386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134386/).
5. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783–1791, doi: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124), indexed in Pubmed: [23020162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020162/).
6. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer.* 2014; 120(5): 642–651, doi: [10.1002/cncr.28465](https://doi.org/10.1002/cncr.28465), indexed in Pubmed: [24222194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222194/).
7. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 732–742, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1), indexed in Pubmed: [28526536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526536/).
8. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 689–699, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0), indexed in Pubmed: [24793816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793816/).
9. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 743–754, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3), indexed in Pubmed: [28526538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526538/).
10. Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, et al. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(15): 3755–3763, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2499](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2499), indexed in Pubmed: [26920887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920887/).
11. Kim SB, Wildiers H, Krop IE, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *Int J Cancer.* 2016; 139(10): 2336–2342, doi: [10.1002/ijc.30276](https://doi.org/10.1002/ijc.30276), indexed in Pubmed: [27428671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428671/).
12. Tang E, Rowland A, McKinnon RA, et al. Effect of early adverse events resulting in ado-trastuzumab emtansine dose adjustments on survival outcomes of HER2+ advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 178(2): 473–477, doi: [10.1007/s10549-019-05393-8](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05393-8), indexed in Pubmed: [31399933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399933/).
13. Montemurro F, Ellis P, Anton A, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer.* 2019; 109: 92–102, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.022), indexed in Pubmed: [30708264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708264/).

14. Dzimirtowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *J Clin Oncol*. 2016; 34(29): 3511–3517, doi: [10.1200/JCO.2016.67.3624](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3624), indexed in Pubmed: [27298406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27298406/).
15. Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 56921–56931, doi: [10.18632/oncotarget.18176](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18176), indexed in Pubmed: [28915642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915642/).
16. Fabi A, Giannarelli D, Moscetti L, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2+ advanced breast cancer patients: does pretreatment with pertuzumab matter? *Future Oncol*. 2017; 13(30): 2791–2797, doi: [10.2217/fon-2017-0336](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0336), indexed in Pubmed: [29182361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182361/).
17. Conte B, Fabi A, Poggio F, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) study group. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin Breast Cancer*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.clbc.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.09.001), indexed in Pubmed: [31735691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735691/).
18. Montemurro F, Ellis P, Delaloge S, et al. Abstract P1-12-10: Safety and efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) in 399 patients with central nervous system metastases: Exploratory subgroup analysis from the KAMILLA study. San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session Abstracts. 2017, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs16-p1-12-10](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p1-12-10).
19. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015; 26(1): 113–119, doi: [10.1093/annonc/ndu486](https://doi.org/10.1093/annonc/ndu486), indexed in Pubmed: [25355722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355722/).
20. Jacot W, Pons E, Frenel JS, et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157(2): 307–318, doi: [10.1007/s10549-016-3828-6](https://doi.org/10.1007/s10549-016-3828-6), indexed in Pubmed: [27167986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167986/).
21. Fabi A, Alesini D, Valle E, et al. T-DM1 and brain metastases: Clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast*. 2018; 41: 137–143, doi: [10.1016/j.breast.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.07.004), indexed in Pubmed: [30092500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092500/).
22. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 141–148, doi: [10.1200/JCO.2016.67.4887](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4887), indexed in Pubmed: [28056202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056202/).
23. Perez E, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. *Cancer*. 2019; 125(22): 3974–3984, doi: [10.1002/cncr.32392](https://doi.org/10.1002/cncr.32392).
24. Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 517, doi: [10.1186/s12885-019-5687-0](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5687-0), indexed in Pubmed: [31146717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146717/).
25. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29(8): 1634–1657, doi: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192), indexed in Pubmed: [30032243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032243/).
26. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3351–3357, doi: [10.1200/JCO.2010.31.4930](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930), indexed in Pubmed: [21788566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788566/).
27. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014; 15(10): 1137–1146, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70320-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70320-1), indexed in Pubmed: [25130998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130998/).
28. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 640–647, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4).
29. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 27–35, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021), indexed in Pubmed: [29223479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223479/).
30. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8), indexed in Pubmed: [24529560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/).
31. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 115–126, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30716-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7), indexed in Pubmed: [29175149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175149/).
32. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(25): 2206–2216, doi: [10.1200/JCO.19.00882](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882), indexed in Pubmed: [31157583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157583/).
33. Bergh J, Andersson A, Bjohle J, et al. Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab versus trastuzumab emtansine as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Results from the Swedish PREDIX HER2 trial identifying a new potential de-escalation standard? *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 501, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.501](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.501).
34. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol*. 2017; 35(26): 3046–3054, doi: [10.1200/JCO.2016.71.9815](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9815), indexed in Pubmed: [28682681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682681/).
35. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(6): 751–760, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.6113](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113), indexed in Pubmed: [26914222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914222/).
36. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–628, doi: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017), indexed in Pubmed: [30516102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/).
37. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159, doi: [10.1056/NEJMoa1612645](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645), indexed in Pubmed: [28564564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564564/).
38. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): 122–131, doi: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643), indexed in Pubmed: [28581356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/).
39. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. Przedstawione podczas: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 10–14.12; San Antonio, Teksas. Abstract GS1-04.
40. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1688–1700, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9), indexed in Pubmed: [29146401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146401/).
41. <https://www.nccn.org>.
42. Tolaney SM, Trippa L, Barry W, et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). Przedstawione podczas: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 10–14.12; San Antonio, Teksas. Abstract GS1-05.
43. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(22): 1868–1875, doi: [10.1200/JCO.19.00066](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00066), indexed in Pubmed: [30939096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939096/).
44. Harbeck N, Im SA, Barrios C, et al. Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 500–500, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.500](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.500).

Leszek Kraj^{1, 2}, Maciej Gryziak¹, Krzysztof Woźniak¹

¹Klinika Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu

Kabozantynib w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego

Cabozantinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Leszek Kraj

Klinika Onkologii, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

e-mail: leszek.kraj@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby, którego liczba diagnozowanych przypadków zwiększa się z roku na rok. Do rozwoju tego nowotworu dochodzi zwykle u osób z marskością wątroby związaną najczęściej z zakażeniem wirusami zapalenia wątroby typu B i typu C, nadużywaniem alkoholu lub niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Metody leczenia ściśle zależą od zaawansowania choroby i obejmują leczenie chirurgiczne, przeszczepienie wątroby, miejscową ablację, chemoembolizację oraz terapię systemową. W ostatnich latach pojawiło się kilka nowych opcji leczenia systemowego I linii, jednak dopiero od 2018 roku dysponujemy lekami w ramach II czy III linii. Kabozantynib jest nowym inhibitorem kinaz tyrozynowych (w tym c-MET, która może odpowiadać za oporność komórek nowotworowych na leczenie sorafenibem). Lek zarejestrowano na podstawie wyników badania CELESTIAL, w którym wykazano istotną przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie ogólnego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były typowe dla leków z grupy inhibitorów kinaz: zespół ręka–stopa, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie i biegunka. Kabozantynib stanowi nową i cenną opcję leczenia II lub III linii u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, kabozantynib, c-MET

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver cancer, and the number of cases diagnosed increases year by year. Tumor development usually occurs in patients with cirrhosis associated with HBV and HCV hepatitis infection, alcohol overconsumption or non-alcoholic fatty liver disease. Treatment options are strictly dependent on the stage of the disease and include surgery, liver transplantation, local ablation, chemoembolization, and systemic therapy. In recent years, several new systemic treatment options have emerged as part of the first line of systemic therapy, but only since 2018 we have drugs for the second or third line of treatment. Cabozantinib is a new tyrosine kinase inhibitor (including c-MET, that may be responsible for tumor cell resistance to sorafenib treatment). Drug registration was based on the results of the CELESTIAL study, which showed a significant advantage of cabozantinib over placebo in terms of overall survival and progression-free survival. The most frequently observed adverse events were those typical for kinase inhibitors: hand-foot syndrome, arterial hypertension, fatigue and diarrhea. Cabozantinib is a new and valuable treatment second- and third-line option for patients with advanced hepatocellular carcinomas who previously received sorafenib.

Key words: hepatocellular carcinoma, cabozantinib, c-MET

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 318–323

Wprowadzenie

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem

wątroby i jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. W 2018 roku według danych Światowej Organizacji Zdrowia spowodował 782 000 zgonów, co stanowiło globalnie czwartą przyczynę

nę zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Polsce rocznie odnotowuje się około 2000 przypadków HCC [1–3]. Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na HCC jest przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby (WZW) typu B (HBV) i C (HCV). Szacuje się, że WZW są przyczyną 80% przypadków HCC [4, 5]. Przewlekła infekcja HBV jest głównym czynnikiem rozwoju choroby we wschodniej Azji oraz dużej części Afryki, podczas gdy HCV dominuje w Ameryce Północnej i Europie [6, 7]. Drugą grupę czynników rozwoju HCC stanowi niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), otyłość, cukrzyca oraz długotrwałe nadużywanie alkoholu, które są główną przyczyną HCC w krajach rozwiniętych [6, 8]. Do pozostałych czynników ryzyka HCC można zaliczyć zatrucie aflatoksyną lub kwasem arystolocholowym [9, 10].

Metody terapii HCC ściśle zależą od zaawansowania nowotworu, czynności wątroby oraz stanu sprawności chorego. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie chirurgiczne, przeszczepienie wątroby, miejscową ablację, chemoembolizację przezciętniczą oraz leczenie systemowe [3, 11]. W praktyce klinicznej, wybierając terapię odpowiednią dla poszczególnych pacjentów, najczęściej wykorzystuje się skalę barcelońską (BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer*). Leczenie systemowe jest przeznaczone dla chorych z zaawansowaną postacią choroby (stopień C według skali BCLC) i ma charakter leczenia paliatywnego, którego cel stanowi wydłużenie przeżycia całkowitego przy zachowanej jakości życia.

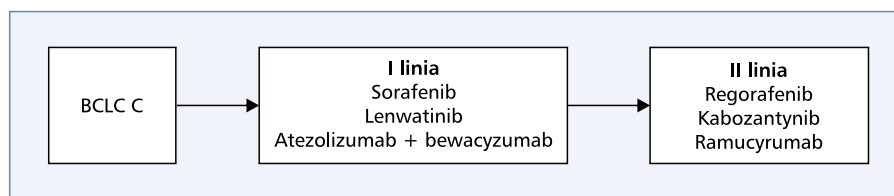
Rak wątrobowokomórkowy należy do nowotworów, których wzrost jest uzależniony od patologicznego unaczynienia. Prolifercja komórek nowotworowych i neoangiogeneza są indukowane przez wiele czynników, którymi są czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*). Czynniki te pobudzają procesy angiogenezy i proliferacji poprzez liczne wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Współcześnie stosowane leczenie systemowe wpływa na szlaki przekazywania sygnałów w komórkach nowotworowych przez hamowanie kinaz tyrozynowych związanych z odpowiednimi receptorami (RTK, *receptor tyrosine kinase*).

Pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia systemowego HCC był sorafenib — przez 10 lat był jedynym lekiem stosowanym u chorych z zaawansowanym nowotworem [12]. Warto zauważyć, że najczęściej już w momencie rozpoznania HCC choroba jest właśnie w zaawansowanym stadium. Do niedawna u chorych z progresją choroby pomimo leczenia sorafenibem nie było możliwości zastosowania innego rodzaju leczenia [12]. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój leczenia systemowego, co daje nadzieję na nowe opcje terapeutyczne dla chorych na HCC. Według zaktualizowanych w lipcu 2020 roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) możliwości terapeutyczne I linii obejmują sorafenib, lenwatinib oraz atezolizumab z bewacyzumabem. W II linii leczenia możliwe jest zastosowanie regorafenibu, kabozantynibu lub ramucyrumabu (ryc. 1) [11].

Kabozantynib jest nową opcją terapeutyczną dla chorych z zaawansowaną postacią HCC. W listopadzie 2018 roku lek został zarejestrowany w Europie, natomiast w styczniu 2019 roku w USA [13]. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących stosowania kabozantynibu według wskazania, co oznacza leczenie pacjentów chorych na HCC otrzymujących wcześniej sorafenib.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne kabozantynibu

Kabozantynib jest doustnym, nieselektywnym inhibitorem wielu RTK biorących udział w onkogenezie, angiogenezie, wzroście guza oraz tworzeniu przerzutów. Właściwości leku umożliwiają hamowanie receptorów dla czynników wzrostu śródbłónka naczyniowego VEGFR-1,2,3 oraz receptorów kinazy tyrozynowej c-MET, AXL, FLT-3, KIT, MER, RET, ROS-1, TIE-2 TRKB oraz TYRO3 [14]. Hamowanie c-MET jest procesem szczególnie istotnym, ponieważ aktywność sygnalizacyjna c-MET jest wymagana do proliferacji, przeżycia i ruchliwości komórek [15, 16]. W zdrowych tkankach c-MET osiąga niskie stężenia, podczas gdy jego ekspresja w szerokim spektrum guzów jest rozregulowana. Zwiększona aktywacja c-MET w obrębie guza



Rycina 1. Aktualne zalecenia leczenia systemowego (I i II linia) według *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2020 [11]. BCLC — *Barcelona Clinic Liver Cancer*

promuje przeżycie komórek nowotworowych, wzrost, angiogenezę i tworzenie przerzutów [17].

W badaniach przedklinicznych kabozantynib hamował proliferację, inwazję oraz migrację komórek HCC w modelach *in vitro* oraz *in vivo* [18, 19]. Ponadto lek zaburzał unaczynienie guza, hamując tworzenie cewek zbudowanych z komórek śródbłonkowych. Pojedyncza dawka kabozantynibu podana myszom hamowała stymulację fosforylacji c-MET przez czynnik wzrostu hepatocytów [18]. Blokowanie c-MET i VEGFR przez kabozantynib może zaburzać procesy tworzenia się przerzutów. W modelu mysim lek hamował tworzenie przerzutów HCC w płucach, podczas gdy sorafenib zwiększał masę guzów w płucach, co było związane ze wzrostem aktywności c-MET podczas jego stosowania [19]. Obserwacje te stały się podstawą do sformułowania hipotezy o możliwości przełamania oporności na stosowaną wcześniej terapię sorafenibem między innymi w mechanizmie hamowania aktywności c-MET.

Kabozantynib występuje w postaci tabletek z jednorazową dawką wynoszącą 20, 40 lub 60 mg, przyjmowanych raz dziennie na czczo. Ekspozycja na lek zwiększa się proporcjonalnie do dawki, a mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu u zdrowych dorosłych wynosi 3–4 godziny. Lek jest eliminowany z stolcem i moczem, okres półtrwania kabozantynibu w osoczu wynosi około 110 godzin, a średnia wartość klirensu po podaniu doustnej dawki wynosi 2,48 l/godzinę. W związku z metabolizmem kabozantynibu przez izoenzym CYP3A4 należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie leki, które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 [20].

Skuteczność kliniczna kabozantynibu

Skuteczność kliniczną kabozantynibu u chorych na zaawansowanego HCC uprzednio leczonych sorafenibem oceniano w badaniu CELESTIAL [21], które było kontrolowanym placebo badaniem III fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą. Do badania włączano dorosłe osoby z histologicznie rozpoznanym HCC niekwalifikującym się do leczenia radykalnego, z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z ogólnym stanem sprawności ocenionym na 0 lub 1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Do badania kwalifikowano chorych po 1–2 liniach leczenia systemowego, przy czym wszyscy chorzy musieli otrzymywać wcześniej sorafenib. Chorych (liczba ogółem — 707) przydzielono losowo w stosunku 2:1 do otrzymywania kabozantynibu (470) lub placebo (237). Badanie prowadzono do momentu utrzymywania się korzyści klinicznej w ocenie badaczy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Chorzy otrzymywali kabozantynib w dawce 60 mg raz dziennie. W celu kontrolowania działań niepożądanych możliwe było stosowanie przerwy w leczeniu oraz zmniejszanie dawki leku do 40 mg i a następnie do 20 mg. Pierwszo-

rzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Drugorzędowe punkty końcowe to: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). Odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) w wersji 1.1 [22].

W populacji badanej najczęstszym czynnikiem etiologicznym HCC w badaniu CELESTIAL było zakażenie HBV (38% chorych). U 27,2% chorych stosowano wcześniej 2 linie leczenia systemowego. Mediana OS w grupie osób leczonych kabozantynibem wyniosła 10,2 miesiąca i była istotnie statystycznie wyższa ($p = 0,005$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której wyniosła 8 miesięcy. Przekładało się to na zmniejszenie ryzyka zgonu (HR, *hazard ratio*) o około 25% (HR 0,76; 95% CI [*confidence interval*] 0,63–0,92). Zaobserwowano też statystycznie istotnie ($p < 0,001$) dłuższy PFS w grupie leczonej kabozantynibem (5,2 miesiąca) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1,9 miesiąca; HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na leczenie był istotnie wyższy w grupie leczonej kabozantynibem. U ponad połowy osób (60%) leczonych kabozantynibem stwierdzono stabilizację choroby, w porównaniu z 33% chorych przyjmujących placebo. Progresję choroby obserwowano u 21% osób leczonych kabozantynibem oraz u 55% osób otrzymujących placebo (tab. 1).

Przeprowadzono analizy w podgrupach, z uwzględnieniem — między innymi — zakażenia HBV, HCV, wieku, płci, rasy, stężenia α -fetoproteiny czy liczby wcześniejszych terapii systemowych, badając wpływ tych czynników na OS oraz PFS. W większości grup wykazano przewagę wartości współczynnika ryzyka zgonu (HR $< 1,0$) na korzyść kabozantynibu. Wyjątek stanowiła populacja azjatycka HR 1,01 (95% CI 0,68–1,48) oraz pacjenci zakażeni HCV HR 1,11 (95% CI 0,72–1,71). Oceniając wpływ badanych czynników na PFS, wykazano korzyść ze stosowania kabozantynibu we wszystkich analizowanych podgrupach [21].

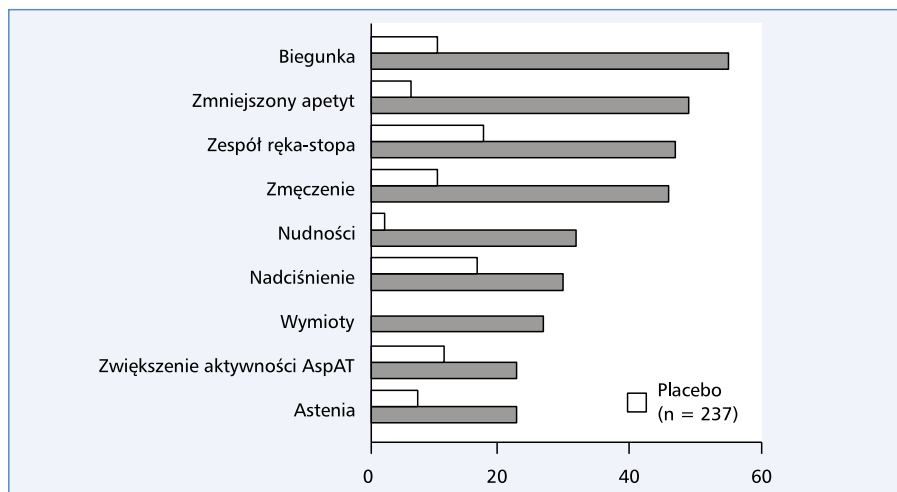
Działania niepożądane kabozantynibu

Działania niepożądane leków (ADR, *adverse drug reaction*) odnotowano u większości chorych otrzymujących kabozantynib oraz placebo (odpowiednio — 99% i 92%) [21]. Typowe ADR wynikające ze stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych obejmują nadciśnienie, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz zmęczenie [23]. Najczęstsze ADR, obserwowane u co najmniej 20% chorych otrzymujących kabozantynib lub placebo, wyszczególniono na rycinie 2. Odsetek chorych otrzymujących kabozantynib i placebo, u których konieczne było przerwanie leczenia w związku z podawaniem leku, wynosił — odpowiednio — 16% i 3%. Najczęściej było

Tabela 1. Skuteczność kabozantynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w badaniu III fazy CELESTIAL [21]

	Kabozantynib (n = 470)	Placebo (n = 237)	HR (95% CI)	p
Mediana OS (miesiące) ^a	10,2	8,0	0,76 (0,63–0,92)	0,005
Mediana PFS (miesiące) ^b	5,2	1,9	0,44 (0,36–0,52)	< 0,001
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% chorych)	4	0,4	BD	0,009
Stabilizacja choroby	282 (60%)	73 (33%)	BD	BD
Progresja choroby	98 (21%)	131 (55%)	BD	BD

^apierwszorzędowy punkt końcowy; boceniane przez badacza według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) w wersji 1.1; BD — brak danych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby

**Rycina 2.** Działania niepożądane występujące u co najmniej 20% chorych otrzymujących kabozantynib lub placebo w badaniu CELESTIAL [21]. AspAT (*aspartate transaminase*) — aminotransferaza asparaginianowa

to spowodowane przez erytrodysestezę dłoniowo-podeszwową (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*), zmęczenie, zmniejszenie łaknienia, biegunkę i nudności. U części chorych (odpowiednio — 62% i 13%) otrzymujących kabozantynib i placebo zmniejszono dawkę leku (mediana czasu do redukcji dawki wyniosła 38 dni). Działania niepożądane związane z leczeniem zaliczane do 3. lub 4. stopnia obserwowano u 68% chorych otrzymujących kabozantynib i 36% w grupie z placebo. Najczęściej występowały: PPE, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AspAT, *aspartate transaminase*), biegunka i zmęczenie. W identycznym stopniu (12% w każdej grupie) obserwowano występowanie ADR 5. stopnia i często były one związane z progresją choroby.

Jakość życia chorych mierzona za pomocą skali QALY (*quality adjusted life year*) w 50. dniu leczenia różnica w jakości życia różniła się o 0,003 na korzyść placebo. W 100. dniu terapii nastąpiła zmiana na korzyść kabozantynibu (+ 0,007), natomiast w 150. dniu różnica ta wzrosła do 0,092 na korzyść leku [24].

Zarządzanie działaniami niepożądanymi w przebiegu leczenia kabozantynibem ma zasadnicze znaczenie dla optymalizacji wyników leczenia i jakości życia chorych. Podczas planowania i realizowania leczenia należy między innymi monitorować czynność wątroby, ciśnienie tętnicze oraz występowanie objawów zespołu ręka-stopą. Z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zaleca się ściśle obserwowanie stanu chorego w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia w celu dostosowania odpowiedniej dawki leku. Możliwe jest czasowe przerwanie leczenia lub całkowite zaprzestanie, w zależności od nasilenia ADR.

Miejsce kabozantynibu w leczeniu HCC

Pierwszym, do niedawna jedynym stosowanym w HCC inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych był sorafenib, który do dziś pozostaje standardową opcją terapeutyczną w I linii leczenia. Sorafenib wydłuża medianę OS oraz OFS w porównaniu do

placebo [25]. Leczenie sorafenibem może doprowadzić do powstania oporności na lek. Wykazano, że ekspresja c-MET w guzach wzrasta po leczeniu sorafenibem, co podkreśla możliwą rolę c-MET w rozwoju oporności na sorafenib [26]. W związku z tym podjęto wiele wysiłków mających na celu poprawę rokowania chorych z zaawansowanym HCC wcześniej leczonych sorafenibem.

Obecnie (październik 2020) do leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego II linii są zarejestrowane 3 leki — do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej należą kabozantinib i regorafenib, natomiast trzecim jest przeciwciało monoklonalne ramucyrumab. Leki te mają różne spektrum działania i mogą być stosowane w odmiennych sytuacjach klinicznych (tab. 2).

W badaniu RESORCE z 2017 roku wykazano przewagę regorafenibu nad placebo w wydłużaniu mediany OS oraz PFS (tab. 3) [27]. Skuteczność ramucyrumabu w II linii leczenia oceniano w dwóch badaniach. Badanie REACH okazało się badaniem negatywnym — ramucyrumab nie wydłużał istotnie mediany OS w porównaniu z placebo (tab. 3) [29]. Zaplanowano drugie badanie (REACH-2), w którym kryterium włączenia objęły chorych ze stężeniem AFP co najmniej 400 ng/ml — ramucyrumab okazał się efektywnym lekiem w tej grupie chorych, istotnie wydłużając badane parametry (tab. 3) [28].

Pembrolizumab był kolejnym potencjalnym lekiem mającym zastosowanie w leczeniu zaawansowanego HCC. Opublikowane w 2020 roku wyniki badania KEYNOTE

Tabela 2. Charakterystyka leków stosowanych w II linii leczenia raka wątrobowokomórkowego [21, 27, 28]

	Kabozantinib	Regorafenib	Ramucyrumab
Klasa	TKI	TKI	Przeciwciało monoklonalne
Cel	VEGFR 1–3, c-MET, AXL, FLT-3, KIT, MER, RET, ROS-1, TIE-2, TRKB, TYRO3	VEGFR1–3, RAF, KIT, RET, PDGFR, TIE2, FGFR 1	VEGFR 2
Droga podania	Doustna	Doustna	Dożylna
Poprzednie leczenie	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
Linia leczenia	II lub III	II	II
Ograniczenia	–	–	AFP $\geq$ 400 ng/ml
Zaprzestanie leczenia za względu na objawy niepożądane	16%	10%	11%
Objawy niepożądane $\geq$ 3 stopnia	68%	80%	59%
Jakość życia	Zwiększona	Brak różnic	Zwiększona

AFP — a-fetoproteina; TKI (tyrosine kinase inhibitors) — inhibitor kinazy tyrozynowej

Tabela 3. Porównanie wyników badań klinicznych leków mających potencjalne zastosowanie w II linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Badanie	Charakterystyka	PFS (miesiące, mediana)	ORR (%)	OS (miesiące, mediana)
CELESTIAL [21]	Kabozantinib (n = 470) vs. placebo (n = 237)	5,2 vs. 1,9; HR 0,44 (95% CI 0,36–0,52) p < 0,001	4 vs. < 1	10,2 vs. 8,0; HR 0,76 (95% CI 0,63–0,92) p = 0,005
RESORCE [27]	Regorafenib (n = 379) vs. placebo (n = 194)	3,1 vs. 1,5; HR 0,46 (95% CI 0,37–0,56) p < 0,0001	11 vs. 4	10,6 vs. 7,8; HR 0,63 (95% CI 0,5–0,79) p < 0,0001
REACH [29]	Ramucyrumab (n = 283) vs. placebo (n = 282)	2,8 vs. 2,1; HR 0,63 (95% CI 0,52–0,75) p < 0,0001	7 vs. < 1	9,2 vs. 7,6; HR 0,87 (95% CI 0,72–1,05) p = 0,14
REACH-2 [28]	Ramucyrumab (n = 197) vs. placebo (n = 95)	2,8 vs. 1,6; HR 0,45 (95% CI 0,34–0,60) p < 0,0001	5 vs. 1	8,5 vs. 7,3; HR 0,71 (95% CI 0,53–0,95) p = 0,0199
Keynote 240 [30]	Pembrolizumab (n = 278) vs. placebo (n = 135)	3,0 vs. 2,8; HR 0,72 (95% CI 0,57–0,90) p = 0,0022*	18,3 vs. 4,4	13,9 vs. 10,6; HR 0,78 (95% CI 0,61–0,99) p = 0,0238*

CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; ORR (objective response rate) — odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PFS (progression free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; *istotne przy p < 0,0174

240 nie wykazały istotnej statystycznie przewagi leku nad placebo w wydłużaniu mediany OS oraz PFS (tab. 3) [30].

Wytyczne i algorytmy leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego HCC [3, 11] rekomendują zastosowanie kabozantynibu w II i III linii leczenia. W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu u chorych w gorszym stanie z zaburzeniami czynności wątroby i bezpośredniego porównania z innymi lekami (np. regorafenib) należy przeprowadzić dodatkowe, dobrze zaplanowane badania kliniczne.

Ponieważ hamowanie c-MET wydaje się obiecującym celem terapii, kabozantynib może być brany pod uwagę jako element leczenia sekwencyjnego. Również ten kierunek wymaga jednak dalszych badań.

Podsumowanie

Kabozantynib stanowi nową, cenną opcję leczenia II linii i jedyną metodę w III linii dla chorych z zaawansowanym HCC, u których wcześniej stosowano sorafenib. Dostępne dane wskazują, że kabozantynib wydłuża przeżycie chorych na HCC przy akceptowalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Hamowanie kinaz tyrozynowych c-MET oraz AXL przez kabozantynib jest szczególnie interesujące ze względu na potencjalną rolę tych czynników w powstawaniu oporności na leki antyangiogenne. Wskazane jest planowanie i prowadzenie dalszych badań klinicznych, mających na celu ocenę skuteczności w innych grupach chorych na HCC niż w badaniu CELESTIAL oraz porównanie tego leku z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi.

Piśmiennictwo

- World Health Organization, News room, fact sheets, cancer. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Yang J, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(10): 589–604, doi: 10.1038/s41575-019-0186-y, indexed in Pubmed: 31439937.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 182–236, doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019, indexed in Pubmed: 29628281.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142(6): 1264–1273.e1, doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061, indexed in Pubmed: 22537432.
- Yang J, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(8): 448–458, doi: 10.1038/nrgastro.2010.100, indexed in Pubmed: 20628345.
- Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015; 35(9): 2155–2166, doi: 10.1111/liv.12818, indexed in Pubmed: 25752327.
- Yang J, Gyed A, Afihene MY, et al. Africa network for gastrointestinal and liver diseases. hepatocellular carcinoma occurs at an earlier age in Africans, particularly in association with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(11): 1629–1631, doi: 10.1038/ajg.2015.289, indexed in Pubmed: 26618430.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577–1586, doi: 10.1002/hep.28785, indexed in Pubmed: 27543837.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(12): 2140–2151, doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.014, indexed in Pubmed: 26284591.
- Ng AW, Poon SL, Huang MiNi, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med*. 2017; 9(412), doi: 10.1126/scitranslmed.aan6446, indexed in Pubmed: 29046434.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 871–873, doi: 10.1093/annonc/mdy510, indexed in Pubmed: 30715202.
- Raoul JL, Kudo M, Finn RS, et al. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev*. 2018; 68: 16–24, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.006, indexed in Pubmed: 29783126.
- Trojan J. Cabozantinib for the Treatment of Advanced hepatocellular carcinoma: current data and future perspectives. *Drugs*. 2020; 80(12): 1203–1210, doi: 10.1007/s40265-020-01361-5, indexed in Pubmed: 32671719.
- Deeks ED. Cabozantinib: A review in advanced hepatocellular carcinoma. *Target Oncol*. 2019; 14(1): 107–113, doi: 10.1007/s11523-019-00622-y, indexed in Pubmed: 30767164.
- Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4(12): 915–925, doi: 10.1038/nrm1261, indexed in Pubmed: 14685170.
- Bouattour M, Raymond E, Qin S, et al. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67(3): 1132–1149, doi: 10.1002/hep.29496, indexed in Pubmed: 28862760.
- Michieli P, Mazzone M, Basilico C, et al. Targeting the tumor and its micro-environment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell*. 2004; 6(1): 61–73, doi: 10.1016/j.ccr.2004.05.032, indexed in Pubmed: 15261142.
- Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(12): 2298–2308, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264, indexed in Pubmed: 21926191.
- Xiang Q, Chen W, Ren M, et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2959–2970, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620, indexed in Pubmed: 24700742.
- Cabometyx, INN-Cabozantinib. Charakterystyka produktu leczniczego.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 54–63, doi: 10.1056/NEJMoa1717002, indexed in Pubmed: 29972759.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026, indexed in Pubmed: 19097774.
- Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2019; 77: 20–28, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.05.004, indexed in Pubmed: 31195212.
- Abou-Alfa G, Mollon P, Meyer T, et al. Quality-adjusted life years assessment using cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CELESTIAL trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(4 suppl): 207–207, doi: 10.1200/jco.2019.37.4_suppl.207.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 378–390, doi: 10.1056/NEJMoa0708857, indexed in Pubmed: 18650514.
- Rimassa L, Abbadessa G, Personeni N, et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib. *Oncotarget*. 2016; 7: 72622–72633, doi: 10.18632/oncotarget.11621.
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10064): 56–66, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9, indexed in Pubmed: 27932229.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study investigators. Ramucicromab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(2): 282–296, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9, indexed in Pubmed: 30665869.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. REACH Trial Investigators. Ramucicromab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7): 859–870, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9, indexed in Pubmed: 26095784.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(3): 193–202, doi: 10.1200/JCO.19.01307, indexed in Pubmed: 31790344.

Ewa Paszkiewicz-Kozik, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Przeciwciała anty-PD-1 w leczeniu chorych na chłoniaki

Anti-PD-1 antibodies for the treatment of lymphoma patients

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Paszkiewicz-Kozik
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: 22 546 26 33, faks: 22 546 32 50
e-mail: Ewa.Paszkiewicz-Kozik@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Swoista odpowiedź immunologiczna wywiera wpływ na przebieg chorób nowotworowych, między innymi za pośrednictwem szlaku zaprogramowanej śmierci komórki z udziałem limfocytów T posiadających receptor PD-1. Komórki nowotworowe posiadające na swojej powierzchni ligand PD-L1 przyłączają się do receptora PD-1 na limfocytach T i hamują ich funkcje obronne. Przeciwciała monoklonalne, blokując PD-1, zapobiegają łączeniu się ligandu z receptorem, co przywraca aktywność przeciwnowotworową limfocytów T.

Niwolumab i pembrolizumab są przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1, zarejestrowanymi do leczenia wielu rodzajów nowotworów, w tym nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Przeciwciała anty-PD-1 są również skuteczne w innych rodzajach chłoniaków, co potwierdzają trwające badania kliniczne.

Przeciwciała anty-PD-1 wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Rzadkie działania niepożądane zwykle wiążą się z nadmierną aktywacją układu odpornościowego.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat zastosowania przeciwciał anty-PD-1 w leczeniu chłoniaków.

Słowa kluczowe: niwolumab, pembrolizumab, chłoniak Hodgkina, chłoniaki B-komórkowe, chłoniaki T-komórkowe

ABSTRACT

The adaptive immune response influences the course of neoplastic diseases. Also, through the programmed cell death pathway with cytotoxic T lymphocytes carrying the PD-1 receptor. Neoplasm cells with ligand PD-L1 bind to PD-1 receptors inhibiting the defense functions of T lymphocytes. Monoclonal antibodies block PD-1 receptor, that way prevent its interaction with PD-L1 and restore the anti-tumor activity of T cells.

Nivolumab and pembrolizumab are monoclonal anti-PD-1 antibodies approved for treatment different cancers, also relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Ongoing clinical trials confirm activity of anti-PD-1 antibodies in other kinds of lymphomas.

Anti-PD-1 antibodies have an acceptable safety profile. Adverse events are rare, usually related to over-activation of the immune system.

The article summarizes the current knowledge of using anti-PD-1 antibodies in the treatment of lymphomas.

Key words: nivolumab, pembrolizumab, Hodgkin Lymphoma, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 324-332

Wprowadzenie

W 1997 roku rytuksymab, jako pierwsze przeciwciało monoklonalne, został zarejestrowany do leczenia chorych na nawrotowego chłoniaka grudkowego.

Obecnie w onkologii i hematoonkologii stosuje się kilkadziesiąt różnych przeciwciał monoklonalnych. Mogą one być skierowane przeciwko swoistym antygenom nowotworowym lub cząsteczkom modulującym odpowiedź immunologiczną. Mogą oddziaływać na

komórkę nowotworową bezpośrednio, wywołując na przykład apoptozę, hamując szlaki transdukcji sygnału przez związanie receptorów błonowych na powierzchni komórek nowotworowych, albo za pomocą mechanizmów pośrednich, rozpoznając komórki ze środowiska guza, na przykład limfocyty NK (*natural killer*), makrofagi, i wykorzystując do eliminacji nowotworu mechanizmy pośrednie: cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*), cytotoksyczność zależną od fagocytozy (ADCP, *antibody-dependent cell-phagocytosis*), cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*). Istnieje również grupa przeciwciał ukierunkowanych na hamowanie ważnych dla komórki szlaków metabolicznych przez blokowanie dostępności do ich ligandów. Do nich właśnie należą przeciwciała przeciw receptorowi programowanej śmierci anty-PD-1 (*programmed death receptor 1*) [1], które utrudniając dostęp do cząsteczek obecnych na komórkach nowotworowych, modulują swoistą/nabytą odporność komórkową związaną z funkcjonowaniem limfocytów T.

Na powierzchni limfocytów T znajdują się receptory umożliwiające tym komórkom rozpoznawanie własnych oraz zewnątrzpo pochodnych antygenów. Sprawnie działająca odpowiedź immunologiczna, w zależności od aktualnych potrzeb organizmu, pobudza lub spowalnia funkcje komórek T (np. wyciszenie aktywności, po to by zapobiegać wewnętrznej autoagresji, lub aktywacja w przypadku rozpoznawania własnych komórek o nieprawidłowej budowie czy funkcji, na przykład komórek nowotworowych).

Limfocyty T potrzebują komórek wskazujących im cel działania. Są to komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*). One przy udziale cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) rozpoznają peptydowe fragmenty antygenów na przykład komórek nowotworowych i prezentują je limfocytom T za pośrednictwem obecnego na ich powierzchni swoistego receptora TCR (*T-cell receptor*). Aby ostatecznie wyzwolić reakcje, limfocyt T musi otrzymać drugi sygnał, tzw. kostymulujący. Te drugie sygnały, aktywujące lub hamujące limfocyty T, przekazywane są co najmniej dwoma różnymi szlakami: przez antygen CD28, CTLA-4 na limfocycie T i cząsteczkę CD80 (B7.1) lub CD86 (B7.2) na komórce prezentującej antygen (APC) lub receptor PD-1 (CD279) na limfocycie T i jego ligand PD-L1 (CD274, B7-H1) na APC lub innych komórkach. PD-1 nie występuje na limfocytach T w stanie spoczynku, ale jego ekspresja może się pojawić w wyniku aktywacji komórki. Po połączeniu się z PD-L1 najczęściej dochodzi do zahamowania proliferacji i aktywności komórki T [2].

Dowiedziano, że sprawnie działająca swoista odpowiedź immunologiczna związana z limfocytami T wpływa na przebieg chorób nowotworowych (raka

piersi, raka jelita grubego), w tym również nowotworów układu chłonnego. Na podstawie obserwacji retrospektywnych wiadomo, że obfity nacieki limfocytów T w mikrośrodowisku na przykład chłoniaka grudekowego (FL, *follicular lymphoma*) może być pozytywnym czynnikiem prognostycznym, chociaż relacje pomiędzy samym nowotworem a konkretnymi subpopulacjami komórek układu immunologicznego nie są proste i jednoznaczne [3, 4].

Rozwój nowotworu, a także związane z nim przewlekła ekspozycja na antygeny nowotworowe i nabywanie przez nowotwór zdolności wytwarzania ligandów dla receptora PD-1 doprowadzają do blokowania „wyczerpania” limfocytów T. Zmniejsza się ich zdolność do proliferacji, wytwarzania cytokin i sprawowania funkcji obronnych. W konsekwencji dochodzi do tzw. ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego, co sprzyja dalszemu wzrostowi nowotworu.

Receptory PD-1 występują na limfocytach T, B, komórkach NK, jak również na części komórek dendrytycznych i monocytów. Ich nadekspresja obserwowana jest na komórkach otaczających nowotwory lite, między innymi raka płuca, nerki, wątroby, żołądka, piersi, nowotwory głowy i szyi. W przypadkach nowotworów hematologicznych cząsteczki te znajdują się zaś na komórkach obecnych w sąsiedztwie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), chłoniaka grudekowego (FL) czy przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL).

Dla odmiany ligandy zaprogramowanej śmierci komórki PD-L1 (B7-H1 lub CD274) występują na komórkach prezentujących antygen (APC, dendrytycznych, makrofagach), limfocytach B, ale również na komórkach nowotworowych, które z ich udziałem promują rozwój nowotworu.

Do nowotworów, które wykorzystują mechanizm inhibicji szlaku PD-1/PD-L1 przez wysoką ekspresję glikoprotein PD-L1, zaliczamy między innymi czerniaka oraz raki: tarczycy, nerki, płuca, pęcherza moczowego, jajnika, piersi. Nadekspresja ligandu dla PD-1 na komórkach nowotworowych zwykle wiąże się z gorszym rokowaniem oraz progresją nowotworu, ale równocześnie może korelować z lepszą odpowiedzią na terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, szczególnie w guzach litych, próbuje się wykorzystywać jako czynnik predykcyjny terapii, jednak osiągnięcie pozytywnych rezultatów terapii przeciwnowotworowej jest procesem znacznie bardziej złożonym. Potwierdzają to doniesienia o skuteczności zastosowania przeciwciał anty-PD-1 u chorych, u których ekspresji receptora nie wykazano bądź była ona na niskim poziomie. Ma to związek z heterogennością budowy samego nowotworu, w którym znajdują się pola o dużej i małej ekspresji

receptora, i dynamicznymi zmianami w składzie środowiska otaczającego nowotwór.

Także nadekspresja PDL-1 w komórkach chłoniaków często koreluje z niekorzystnym rokowaniem, ale równocześnie może być związana z dobrymi efektami stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1. Dla przykładu — w ponad 60% komórek chłoniaka Hodgkina występuje powielenie fragmentu chromosomu 9p24.1, co prowadzi do amplifikacji genów kodujących PD-L1 [5]. Obszar 9p24.1 zawiera również locus genu JAK2, odpowiadającego za kinazę janusową 2 (JAK2, *janus kinase 2*), która szlakiem metabolicznym JAK/STAT zwiększa ekspresję genów kodujących PD-L1. Amplifikacja fragmentu chromosomu 9p24.1 jest częściej obecna w zaawansowanych stadiach HL i koreluje z gorszym przebiegiem klinicznym, ale uważa się ją za dodatni czynnik predykcyjny odpowiedzi na terapię anty-PD-1 [5]. Obecność opisanej powyżej aberracji chromosomowej skutkuje tym, że wśród chorych na chłoniaki odsetek odpowiedzi po podaniu przeciwciał anty-PD-1 jest największy u chorych na HL.

U chorych na nowotwory stosuje się dwa przeciwciała monoklonalne anty-PD-1: całkowicie ludzki niwolumab i humanizowany pembrolizumab. Zapobiegają one wiązaniu cząsteczki PD-1 na limfocycie T z jego ligandem na komórce nowotworowej. Blokada ta uwalnia limfocyty T spod hamującego nadzoru komórek nowotworowych i przywraca im zdolność do intensywnej proliferacji, wytwarzania cytokin i w konsekwencji niszczenia komórek nowotworowych.

Przeciwciała anty-PD-1 podaje się chorym na przerzutowego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka nerkowokomórkowego, urotelialnego. W przypadku pacjentów hematologicznych wskazania rejestracyjne obejmują w przypadku niwolumabu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego HL po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) i leczeniu brentuksymabem vedotin (BV). Niwolumab jest dostępny dla chorych na HL w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Natomiast pembrolizumab oprócz wymienionych powyżej wskazań posiada dodatkowo rejestrację do stosowania u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL, którzy nie zostali zakwalifikowani do ASCT i przeszli nieudaną terapię BV. Pembrolizumab nie ma refundacji i nie jest standardowo stosowany u chorych na HL w Polsce.

W niniejszym opracowaniu omówiono rejestracyjne, ale również inne zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych u chorych na HL oraz w wybranych rodzajach chłoniaków nieziarniczych: chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniakach pierwotnych śródpiersia (PMBCL,

primary mediastinal large B-cell lymphoma), pierwotnym chłoniaku mózgu (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*), FL i chłoniaku anaplastycznym (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*).

Przeciwciała anty-PD-1: chłoniak Hodgkina

Wskazania rejestracyjne dla przeciwciał anty-PD-1

Chłoniak Hodgkina (HL) wywodzi się ze zmienionych limfocytów B, które przybierają formę dużych mononuklearów — komórek Hodgkina lub wielopłatowych Reed–Sternberga (HRS, *Hodgkin–Reed–Sternberg*). Mają one zdolność przyciągania poliklonalnych komórek układu immunologicznego do węzłów chłonnych lub narządów i wykorzystywania ich funkcji do tworzenia skupisk nowotworu.

Ligand PD-L1 jest obecny na komórkach nowotworowych HRS nawet w 70–87% przypadków, co można uwidocznic za pomocą barwień immunohistochemicznych. Poziom PD-1 w otaczających nacieki HL limfocytach T (TIL, *tumor infiltrating T cells*) może być zaś nawet o 50–70% większy niż w limfocytach krążących zdrowych ochotników [6]. Duże ilości PD-1-pozytywnych TIL (np. > 23 komórek/mm²), a także ekspresja PD-L1 koreluje z gorszym rokowaniem HL [7, 8]. Również na otaczających nowotwór makrofagach (TAMs, *tumor-associated macrophages*) występuje nadekspresja PD-L1 i jest ona prawdopodobnie zależna od obecności interferonu gamma. Ponieważ TAMs PD-L1-pozytywne są widoczne w sąsiedztwie PD-1-dodatnich TIL, prawdopodobnie również tą drogą dochodzi do hamowania funkcji obronnych oraz ograniczenia kontaktu limfocytów T z komórkami nowotworowymi. Obecność TAMs w sąsiedztwie HRS jest niezależnym złym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do skuteczności terapii oraz przeżyć [5, 9–11].

Ponad 60% komórek HL zawiera nieprawidłowy chromosom 9p24.1, w którym znajdują się *loci* dla PD-L1 (CD274), PD-L2 (PDCD1LG2) oraz kinazy JAK2, która pobudzając przekazywanie sygnału szlakiem JAK/STAT, także zwiększa ekspresję PD-L1.

Jeśli komórki nowotworowe są nosicielami genomu wirusa Epsteina–Barr, to znajdują się w nim sekwencje kodujące dla utajonego białka błonowego (*latent membrane protein*) LMP-1. Białko to ma zdolność aktywacji szlaku JAK/STAT, jak również szlaków sygnałowych AP-1. Dane te jednoznacznie potwierdzają, że zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych PD-1 u chorych na HL ma silne podstawy teoretyczne.

Rejestracji niwolumabu dokonano, bazując na wynikach dwóch badań I i II fazy — CheckMate 039 i 205. Do badań włączano chorych na nawrotowego HL po co

najmniej jednej linii leczenia (faza I) oraz chorych po ASCT, którzy nie otrzymywali BV (kohorta A), którzy otrzymali BV po ASCT (kohorta B) i którym podawano BV przed i po ASCT (kohorta C) (faza II). W badaniu I fazy 33% chorych otrzymało więcej niż sześć wcześniejszych linii terapii, pozostali zaś — od dwóch do pięciu linii. U 78% pacjentów wykonano ASCT i podawano im BV. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu niwolumabu [całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) = odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) i odsetek odpowiedzi częściowych (PR, *partial response*)] wyniósł 87%, natomiast 24-tygodniowe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) — 86% [12]. W badaniu fazy II ORR wyniósł 66%, przy znaczącej przewadze PR (57%) [13, 14].

Podobną konstrukcję miało badanie KEYNOTE-087, w którym zastosowano pembrolizumab u chorych na nawrotowego HL po ASCT i BV (kohorta A), niekwalifikujących się do ASCT i po niepowodzeniu terapii BV (kohorta B) oraz z progresją HL po przeszczepieniu, bez wcześniejszej terapii BV (kohorta C). Wskaźniki uzyskanych odpowiedzi wyniosły: CR — 27,6%, PR — 44,3%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi — 16 miesięcy, 24-miesięczny PFS zaś — 31,1% (dla chorych z CR 59,5%) [15]. Także 4-letnie wyniki badania KEYNOTE-013 w podgrupie chorych na HL potwierdziły skuteczność i dobrą tolerancję stosowania pembrolizumabu. W grupie 31 chorych CR osiągnęło 19%, 36-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło zaś 81%. Pozytywny efekt zastosowania pembrolizumabu utrzymuje się po zakończeniu terapii u wielu chorych [16].

Reasumując, można stwierdzić, że zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab stosowane w monoterapii u chorych na nawrotowego HL powodują pozytywną odpowiedź na leczenie — ORR na poziomie 70–80%, CR do 30%. Mediana PFS po zastosowaniu niwolumabu wynosi 14,7 miesiąca, a po zastosowaniu pembrolizumabu — 13,7 miesiąca. Największą szansę na długi czas bez progresji mają chorzy, którzy uzyskali CR w wyniku zastosowania przeciwciał.

Działania niepożądane w trakcie stosowania i po zastosowaniu przeciwciał anty-PD-1 u chorych na HL

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 jest dobrze tolerowane przez chorych na HL. Inaczej niż po klasycznej chemioterapii w 1/3 przypadków mogą występować charakterystyczne ogólnoustrojowe działania niepożądane, związane z nadmierną aktywacją układu immunologicznego (irAE, *immune-related adverse events*). Zwykle nie mają one dużego nasilenia i klasyfikuje się je jako 1. i 2. stopień toksyczności wg

CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Do najczęstszych irAE należą: endokrynopatie (niedoczynność/nadczynność tarczycy), zapalenie płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenia nerek.

Mimo że przebieg irAE jest najczęściej łagodny, to trzeba pamiętać o ich różnorodnym obrazie klinicznym oraz zróżnicowanym nasileniu. Dla przykładu, reakcja immunologiczna w płucach może przypominać organizujące się zapalenie płuc, niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, aż do ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*).

W kilku procentach przypadków po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 może wystąpić reakcja typu *tumour flare* — czyli zjawisko pseudoprogresji. Klinicznie, a także w badaniach obrazowych rozpoznaje się progresję chłoniaka, początkowe przemijające zwiększenie wielkości guza, nowe zmiany w ciągu kolejnych miesięcy, po których często następuje długotrwała regresja choroby. Do charakterystycznych objawów pseudoprogresji należą: ból w miejscu lokalizacji nowotworu, bóle kostne, hiperkalcemia, zaburzenia elektrolitowe. Zjawisko pseudoprogresji jest związane z miejscową reakcją tkanek na działanie leku przeciwnowotworowego. Dochodzi do nasilonej reakcji zapalnej, zwiększonej przepuszczalności naczyń oraz towarzyszącego obrzęku. Ponieważ przedwczesne przerwanie stosowania przeciwciała może być niekorzystne dla terapii podstawowej, należy niezwłocznie zastosować równocześnie intensywne leczenie objawowe, na które najczęściej składa się podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów lub opioidowych leków przeciwbólowych. Jeśli reakcja *tumour flare* osiąga stopień toksyczności 3.–4., należy przerwać leczenie i stosować leki objawowe do czasu osiągnięcia stopnia ≤ 1.

Naturalnym sposobem postępowania u części chorych na HL w fazie nawrotu po ASCT jest wykonanie allotransplantacji komórek macierzystych krwi obwodowej. Istnieją przesłanki, aby sądzić, że zastosowanie inhibitorów PD-1 przed allotransplantacją może zwiększać aktywność allogenicznych przeszczepionych limfocytów T, nasilając chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, lub wręcz przyczyniać się do odrzucenia przeszczepu. Z tego powodu w charakterystykach produktów zarówno niwolumabu, jak i pembrolizumabu znajdują się adnotacje o tym możliwym powikłaniu oraz wydawane są oficjalne zalecenia, jak postępować w takiej sytuacji.

Do konsolidującej allotransplantacji najlepiej kierować pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR w wyniku terapii przeciwciałami anty-PD-1. Również takich, którzy nie mają potencjalnych szans na zastosowanie kolejnych skutecznych linii leczenia.

Zaleca się przerwanie terapii przeciwciałami anty-PD-1 na co najmniej 6 tygodni przed transplantacją, wykonywanie procedur z mieloablacją o zredukowanej

intensywności z cyklofosfamidem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w profilaktyce powikłań wątrobowych, a przypadku wystąpienia objawów odrzucenia — natychmiastowe zastosowanie metyloprednizolonu w dawce 2 mg/kg/d. i energiczną zmianę na inny schemat immunosupresyjny, jeśli chory nie odpowiada na steroidoterapię [17].

Obserwacje kliniczne pokazują, że wykorzystanie przeciwciał anti-PD-1 do indukcji remisji przed allotransplantacją jest możliwe, a nawet może być czynnikiem predykcyjnym i w konsekwencji poprawiać rokowanie chorych. Przykładowo: z grupy 59 chorych, którzy zostali poddani procedurze przeszczepienia haploidentycznego, 29 osób otrzymywało wcześniej przeciwciała anti-PD-1, 30 zaś — nie. Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 26 miesięcy. W okresie 100 pierwszych dni ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi wystąpiła u 41% chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych i u 33% nieleczonych. W ciągu roku obserwacji przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi wystąpiła odpowiednio u 7% i 8% chorych. W grupie leczonej inhibitorami PD-1 2-letnie ryzyko nawrotu wyniosło 0% w porównaniu z 20% w grupie drugiej ($p = 0,05$). Nie było znaczącej różnicy w odniesieniu do całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), ani statystycznej różnicy w czasie do progresji. Niezależnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do OS i PFS był stopień odpowiedzi przed transplantacją [18].

W przypadku niepowodzenia po allotransplantacji podawanie przeciwciał anti-PD-1 również jest możliwe. Lepsze efekty osiąga się jednak, jeśli do nawrotu HL doszło w okresie ponad 180 dni po allotransplantacji, a dawka początkowa przeciwciała anti-PD-1 powinna być zredukowana [17].

Wskazania niezarejestrowane dla przeciwciał anti-PD-1

Istnieje duże spektrum możliwości stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 w sytuacjach wykraczających poza wskazania rejestracyjne.

Dla chorych na HL niezwykle istotną kwestią jest zwiększenie skuteczności ASCT stosowanej u chorych w drugiej remisji, dlatego badane są możliwości podawania chorym przeciwciał anti-PD-1 w leczeniu podtrzymującym po ASCT. Badanie AETHERA dowiodło, że przedłużona o rok terapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD30 — BV u chorych na HL po ASCT zwiększa szansę na uzyskanie dłuższego PFS — 5-letni PFS wyniósł w tej grupie ponad 60%, natomiast u chorych pozostawionych bez dodatkowego leczenia — około 40% [19]. Pierwsze donie-

sienia o stosowaniu pembrolizumabu w podobnej sytuacji klinicznej pokazują potencjalne możliwości rozwojowe takiego postępowania. Do badania jednoramiennego kwalifikowano chorych cechujących się podwyższonym ryzykiem nawrotu po ASCT: chorych z HL pierwotnie opornym lub nawrotowym w okresie do 12 miesięcy, chorych z pozytywnym wynikiem badania pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) przed ASCT, po więcej niż jednej linii chemioterapii ratunkowej, z objawami B lub nawrotową chorobą pozawęzłową. Pierwsza analiza pokazała że 18-miesięczny PFS wyniósł 82% (natomiast w historycznej grupie leczonej anti-CD30 w badaniu AETHERA — około 70%) [20].

Ponowne zastosowanie przeciwciał anti-PD-1, szczególnie u chorych, którzy wcześniej uzyskali odpowiedź na ten rodzaj leczenia, często wywołuje pozytywne efekty [21].

Pierwsze doniesienia sugerują również, że w przypadku nawrotu po ASCT lub u chorych, którzy nie kwalifikowali się do ASCT, zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii jest bezpieczne oraz skuteczne. W randomizowanym badaniu III fazy KEYNOTE 204 porównano BV oraz pembrolizumab w tej sytuacji klinicznej. W badaniu wzięło udział 304 chorych, którzy otrzymywali jeden z leków co 3 tygodnie przez 2 lata. Wykazano, że mediana PFS w grupie chorych przyjmujących pembrolizumab wyniosła 13,2 miesiąca, a w grupie chorych przyjmujących BV — 8,3 miesiąca. Także ORR (65,6% vs. 54,2%) oraz czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response* — 20,7 miesiąca vs. 13,8 miesiąca) wykazały przewagę terapii pembrolizumabem [22].

Znane są próby zastosowania przeciwciał anti-PD-1 w leczeniu indukcyjnym chorych na HL. W badaniu ACCRU podawano chorym starszym BV i NIV jako terapię indukcyjną, z myślą o zmniejszeniu działań niepożądanych, a licząc na osiągnięcie poziomu ORR 80%. Do badania zakwalifikowano 46 pacjentów powyżej 60 roku życia (mediana wieku 71,5). BV i NIV stosowano co 3 tygodnie do 8 podań. Nie udało się wykazać pozytywnego efektu takiego połączenia w leczeniu indukcyjnym. Badanie zamknięto po pierwszej analizie z powodu relatywnie niskiego odsetka odpowiedzi: 48% CR, 13% PR oraz nie do końca satysfakcjonującego wyniku PFS — mediana 18,3 miesiąca [23]. Lepsze wyniki można osiągnąć łącząc przeciwciała anti-PD-1 ze schematami chemioterapii indukcyjnej, na przykład ABVD (adriamycyna, belomycyna, winblastyna, dakarbazyna). W badaniu CheckMate 205, u chorych na HL CSIIB, III, IV, stosowano niwolumab 2 podania co 2 tygodnie, a następnie 12 podań N-AVD (niwolumab, adriamycyna, dakarbazyna).

Zarówno według badaczy, jak i niezależnej komisji weryfikującej obrazy PET/TK częstość CR znacząco wzrosła w miarę dodania do niwolumabu chemioterapii, zaś prawdopodobieństwo przeżycia 9 miesięcy bez PD wyniosła 92%. Terapia była dobrze tolerowana, działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dotyczyły głównie neutropenii. Zaś powikłania immunologiczne występowały głównie w stopniu 1./2. [24].

Przeciwciała anty-PD-1 mogą mieć również zastosowanie w pierwszej linii leczenia ratunkowego np. z chemioterapią ICE (N-ICE).

Takie połączenie jest bezpieczne i wskazuje na synergistyczny efekt przeciwciał i leków cytostatycznych. W badaniu zaprezentowanym na konferencji *American Society of Hematology* w 2019 roku wszystkie działania niepożądane po niwolumabie raportowano w stopniu toksyczności 1./2.: osłabienie — 28%, wysypka — 15%, małopłytkowość — 10%. Tylko u 2 chorych występowały epizody w 3./4. stopniu toksyczności — małopłytkowość, zespół lizy guza, zaburzenia psychiczne.

Po NICE wystąpiły typowo: nudności, wymioty, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze w stopniu 2. oraz neutropenia w stopniu 3./4.

Po trzech kursach odpowiedź na ten rodzaj terapii wyglądała następująco: ORR — 89%, CR — 59%, a po dodaniu do niwolumabu leków ze schematu ICE stopień odpowiedzi uległ dalszej poprawie [25].

Podobne strategie postępowania z innymi schematami chemioterapii np. GVD lub drugim zarejestrowanym przeciwciałem — pembrolizumabem są w trakcie badań klinicznych.

Możliwe wydaje się też stosowanie terapii ratunkowej niezawierającej leków cytostatycznych. Przeciwciała monoklonalne o różnych punktach uchwytu stosowane łącznie mają działanie synergistyczne i być może w przyszłości zastąpią bardziej toksyczną terapię lekami cytostatycznymi.

Opublikowano wczesne wyniki badania, w którym wzięło udział 91 chorych, z czego 41% stanowili pacjenci pierwotnie oporni, a u 30% wystąpił nawrót HL w okresie do roku od zakończenia pierwszej linii leczenia. Chorzy otrzymali 4 cykle BV w dawce 1,8 mg/kg i niwolumab 3,0 mg/kg w dniach 1. i 8. cyklu 1. oraz w dniu 1. cyklu 2.–4. Tolerancja leczenia była zadowalająca: 52% chorych zgłaszało nudności, u 43% wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 14% chorych rozwinęły się stany zapalne o podłożu autoimmunologicznym: wysypka — 8%, zapalenie płuc — 4%. Odnotowano również podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych, biegunkę, zespół Guillaina-Barrégo. Wartość ORR wyniosła 85% przy CR 67%. 78% chorych pozostało wolnych od PD przez 2 lata. Dotychczasowa mediana czasu obserwacji wyniosła 22,6 miesiąca, a 2-letni PFS całej grupy wyniósł 78%, zaś u chorych, którzy przeszli ASCT po niwolumabie i BV — 91%. Dwuletni OS dla wszystkich chorych wyniósł 93% [26].

Przeciwciała anty-PD-1: chłoniaki B-komórkowe

U 30–40% chorych na DLBCL dochodzi do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Wówczas, jeśli skutecznie udaje się przeprowadzić terapię ratunkową oraz skonsolidować jej rezultat ASCT, około połowa chorych ma realne szanse na wyleczenie. Dla pozostałej grupy nie ma ustalonych standardów postępowania. Nowoczesne terapie, w tym podawanie chimerowych limfocytów T (CAR-T, *chimeric antigen receptors T cells*), to metody niezwykle kosztochłonne, równocześnie niegwarantujące wyleczenia wszystkim chorym. Dlatego poszukiwanie kolejnych nowych terapii jest nadzieją dla większości chorych.

Jedną z badanych możliwości jest zastosowanie leków działających na szlak zaprogramowanej śmierci komórki.

Charakterystyczna aberracja chromosomowa, powielenie ramion chromosomu 9p24.1, występuje w około 10% przypadków DLBCL. Dlatego prawdopodobnie PD-L1 na komórkach tego rodzaju chłoniaka występuje tylko w 10–24% przypadków, częściej w podtypie ABC, postaciach niezwiązanych z transformacją z FL oraz u chorych zakażonych wirusem Epsteina-Barr [27–29]. W odmianach agresywnych chłoniaków z komórek B: PMBCL, PCNSL, chłoniaku rozlanym z dużych komórek B jądra (PTL) powielenie 9p24.1 wykrywalne jest nawet w połowie przypadków z równocześnie występującą znacznie częstszą ekspresją PDL-1 na komórkach nowotworu.

Znaczenia prognostyczne ekspresji PDL-1 na komórkach DLBCL i wykrywalnych we krwi stężeń krążących form PD-L1 są dyskusyjne. Wyniki wielu — chociaż nie wszystkich — obserwacji klinicznych wskazują na ich negatywny wpływ na OS [29–31].

Również poziom ekspresji PD-1 na limfocytach T CD4+ we krwi oraz w okolicy DLBCL może mieć wpływ na przeżycie chorych. Krótsze przeżycia odnotowano u pacjentów, u których wykryto większą ekspresję PD-1 na limfocytach T CD4, w porównaniu z grupą o mniejszej ekspresji [32].

Możliwości zastosowania niwolumabu w monoterapii u chorych na nawrotowego DLBCL sprawdzano w badaniu II fazy. Przy dobrej tolerancji ORR u chorych z nawrotem po ASCT wyniósł 10%, a u pacjentów, którzy nie mogli zostać poddani ASCT — 3%. Długość trwania odpowiedzi w badanych grupach wyniosła odpowiednio 11 i 8 miesięcy [33]. Nie powiodło się również uzyskanie poprawy PFS u chorych na chemioterapię w postaci DLBCL oraz PMBCL, u których rozpoczęto podawanie pembrolizumabu w formie terapii podtrzymującej do 60 dni po ASCT przez 8 cykli co 3 tygodnie [34]. Istnieją za to obserwacje, że inhibitory PD-1 mogą mieć pozytywny wpływ na jakość odpowiedzi u chorych na DLBCL po podaniu chimerowych limfocytów T.

Dochodzi wtedy do ponownej aktywacji immunologicznych punktów kontrolnych a CAR-T zwiększając swoją żywotność i aktywność przeciwnowotworową [35]. Trwa rekrutacja do badania klinicznego oceniającego zastosowanie pembrolizumabu u chorych na chłoniaki z komórek B, którzy nie uzyskali odpowiedzi lub doświadczyli nawrotu po terapii CAR-T (NCT02650999).

Ponieważ w komórkach chłoniaków PMBCL, PCNSL i PTL częste są zmiany w chromosomie 9p24.1 i PD-L1, nowotwory te są potencjalnie bardziej wrażliwe na działanie inhibitorów PD-1.

U chorych na nawrotowego PMBCL po podawaniu przeciwciał anti-PD-1 uzyskuje się 45–48% ORR, z czego u około jednej trzeciej pacjentów są to CR, po 12 miesiącach obserwacji 35–45% chorych pozostaje bez PD, a 12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia wynosi około 60% [36].

Wobec częstej ekspresji CD30 i PDL-1 na komórkach PMBCL próbuje się podawać chorym BV oraz przeciwciała anti-PD-1 jednocześnie. W badaniu II fazy 30 pacjentów otrzymywało niwolumab (240 mg dożylnie) i BV (1,8 mg/kg dożylnie) co 3 tygodnie aż do wystąpienia PD lub nieakceptowanej toksyczności. W analizie pośredniej mediana czasu obserwacji wyniosła 11 miesięcy, a 43–37% chorych uzyskało CR (w zależności od tego, czy efekt oceniał badacz, czy też niezależny panel ekspercki). Ponad połowa chorych pozostawała bez progresji podczas 6 miesięcy obserwacji, OS po pół roku obserwacji wyniósł zaś ponad 80%. Na obecnym poziomie odcięcia mediana czasu trwania odpowiedzi, czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia nie zostały osiągnięte. U 11 chorych przeprowadzono konsolidację efektów leczenia za pomocą ASCT (5 pacjentów) lub allotransplantacji (6 chorych). U 25 chorych wystąpiły działania niepożądane terapii, w tym u 16 pacjentów (53%) w stopniu 3. i 4. toksyczności według CTCAE; najczęściej były to neutropenie, trombocytopenie, polineuropatie. Nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem [37].

Pojedyncze doniesienia wskazują również potencjalne korzyści ze stosowania przeciwciał anti-PD-1 u chorych na PCNSL oraz PTL. U 5 chorych leczonych w jednym ośrodku (4 PCNSL oraz 1 PTL z nawrotem w ośrodkowym układzie nerwowym) zaobserwowano 100-procentową skuteczność w zakresie ORR, 3 chorych pozostawało bez progresji chłoniaka przez 13–17 miesięcy obserwacji [38].

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 ma również teoretyczne podstawy w przypadku FL, chociaż same komórki nowotworowe tego rodzaju chłoniaka rzadko wykazują ekspresję cząsteczek PD-L1. Ekspresja ta jest za to widoczna na komórkach otaczających nacieki. Zaobserwowano wyższą ekspresję PD-1 na TIL w porównaniu z limfocytami T we krwi. Ekspresja PD-1 na TIL w FL wiąże się z brakiem lub

znacznym obniżeniem żywotności bądź wyczerpaniem funkcji obronnych limfocytów T i może wpływać na rozwój nowotworu.

Efekt zastosowania przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 w monoterapii nawrotowego FL okazał się rozczarowujący: indukują one odpowiedź na leczenie u kilku procent pacjentów (CheckMate 140: ORR — 40%; NCT02038946: CR — 10%) [39].

Poprawę skuteczności przeciwciał anti-PD-1 można uzyskać, łącząc je z rytuksymabem. W takich przypadkach nie ma jednak pewności, czy efekt terapeutyczny nie jest spowodowany przeciwciałami anti-CD20. Możliwości takiego połączenia są sprawdzane w obecnie trwającym i rekrutującym chorych wieloośrodkowym badaniu II fazy o akronimie 1st FLOR. Kryteria włączenia do badania spełniają chorzy na wcześniej nieleczonego FL, G1–3a, stadium zaawansowania III–IV, u których istnieją wskazania do rozpoczęcia leczenia. Schemat terapii indukcyjnej jest następujący: niwolumab co 2 tygodnie × 4 podania. Po stwierdzeniu w PET/CT całkowitej remisji metabolicznej pacjenci otrzymują kolejne 4 podania, a następnie są kwalifikowani do fazy podtrzymania efektu terapeutycznego: niwolumab co 4 tygodnie × 12. U pacjentów, którzy po 4 cyklach monoterapii niwolumabem nie osiągnęli CR, dołącza się rytuksymab. Wczesne analizy prezentowane podczas konferencji ASH w 2019 roku pokazały, że 16 na 19 włączonych chorych uzyskało odpowiedź, a połowa — CR [40].

Dalsze obserwacje wykażą, czy ten rodzaj terapii indukcyjnej może być rozważany w pierwszej linii leczenia u chorych na FL.

Przeciwciała anti-PD-1: chłoniaki T-komórkowe

Rola przeciwciał anti-PD-1 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek T jest wciąż dyskusyjna. Najwięcej danych potwierdzających zasadność takiego postępowania istnieje w odniesieniu do ALCL.

Badanie przeprowadzone w *MD Anderson Cancer Center* z udziałem 95 chorych na ALCL wykazało, że przypadki ALK + ALCL były częściej dodatnie dla PD-L1 (76%) niż ALK-ujemne (42%), a ich ekspresja regulowana jest prawdopodobnie przez aktywację szlaku STAT3, niezależnie od 9p24.1 [41]. Nieliczne badania kliniczne — jeśli występują — dotyczą ogólnie różnych podtypów chłoniaków T-komórkowych.

W badaniu fazy Ib po zastosowaniu niwolumabu u 5 chorych na chłoniaka z obwodowych limfocytów T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*) ORR wyniósł 40% [42].

W badaniach II fazy z udziałem chorych na nawrotowe chłoniaki z komórek T ORR po podaniu pembrolizu-

mabu lub niwolumabu wynosi zwykle około 30%. Dane z małych grup chorych pokazują zasadność stosowania na przykład pembrolizumabu u chorych na chłoniaki nosowe NK [43], *mycosis fungoides*, zespół Sézary'ego. W wieloośrodkowym badaniu II fazy CITN-10 uczestniczyło 24 chorych na zaawansowane nawrotowe chłoniaki skórne T-komórkowe. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie przez 24 miesiące. Wartość ORR wyniosła 38% z medianą utrzymywania się odpowiedzi 58 tygodni.

Przemijające nasilenie erytrodermii i świądu (*tumour flare*) wystąpiło u 53% pacjentów z zespołem Sézary'ego. Zaostrzenie nie spowodowało przerwania leczenia u żadnego chorego, a reakcja ta korelowała z wysoką ekspresją PD-1 na komórkach chłoniaka [44]. W piśmiennictwie można znaleźć liczne opisy przypadków pacjentów, u których po zastosowaniu przeciwciał anty-PD-1 obserwowano regresję chłoniaka [45].

Podsumowanie

Wiele wskazuje na to, że poznawane w ostatnich latach mechanizmy związane ze szlakiem zaprogramowanej śmierci komórki są bardzo obiecującym obszarem badawczym. Równocześnie leki blokujące receptory PD-1 przyniosły rewolucyjny postęp w leczeniu nowotworów litych, ale także chłoniaków — w szczególności chłoniaka Hodgkina.

Nasza wiedza na temat skuteczności przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 w innych rodzajach chłoniaków (chłoniaków pierwotnych śródpiercia, pierwotnych mózgu czy jąder) jest nadal niepełna.

Stosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi PD-1 cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Leki te wykazują działanie synergistyczne z innymi substancjami terapeutycznymi, zwykle nie zwiększając toksyczności terapii. Trwające badania z pewnością rozstrzygną, w jaki sposób najkorzystniej stosować i z jakimi innymi lekami łączyć przeciwciała anty-PD-1, a rozwijające się doświadczenie kliniczne pozwoli podawać je coraz śmielej i bezpieczniej w kolejnych rodzajach nowotworów układu chłonnego na różnym etapie rozwoju.

Konflikt interesów

J.W.: Komitety doradcze dla firm Roche, Celgene, Takeda, Janssen-Cilag, Servier, Amgen, BMS, Abbvie, Novartis, Gilead. Honoraria za wykłady od firm Roche, Celgene, Takeda, Janssen-Cilag, Servier, Amgen, Abbvie, Gilead, Novartis. Granty na badania od firm Roche, GSK/Novartis, Takeda, Janssen-Cilag. Wsparcie podróży konferencyjnych od firmy Roche.

Piśmiennictwo

- Corraliza-Gorjón I, Somovilla-Crespo B, Santamaria S, et al. New Strategies Using Antibody Combinations to Increase Cancer Treatment Effectiveness. *Front Immunol.* 2017; 8: 1804, doi: [10.3389/fimmu.2017.01804](#), indexed in Pubmed: [29312320](#).
- Chen J, Jiang CC, Jin L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 409–416, doi: [10.1093/annonc/mdv615](#), indexed in Pubmed: [26681673](#).
- Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159–2169, doi: [10.1056/NEJMoa041869](#), indexed in Pubmed: [15548776](#).
- Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, et al. A unifying micro-environment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1-positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(2): 637–650, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2487](#), indexed in Pubmed: [20068089](#).
- Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016; 34(23): 2690–2697, doi: [10.1200/JCO.2016.66.4482](#), indexed in Pubmed: [27069084](#).
- Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008; 111(6): 3220–3224, doi: [10.1182/blood-2007-05-085159](#), indexed in Pubmed: [18203952](#).
- Muenst S, Hoeller S, Dirnhofer S, et al. Increased programmed death-1+ tumor-infiltrating lymphocytes in classical Hodgkin lymphoma substantiate reduced overall survival. *Hum Pathol.* 2009; 40(12): 1715–1722, doi: [10.1016/j.humpath.2009.03.025](#), indexed in Pubmed: [19695683](#).
- Greaves P, Clear A, Owen A, et al. Defining characteristics of classical Hodgkin lymphoma microenvironment T-helper cells. *Blood.* 2013; 122(16): 2856–2863, doi: [10.1182/blood-2013-06-508044](#), indexed in Pubmed: [24004665](#).
- Tan KL, Scott DW, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood.* 2012; 120(16): 3280–3287, doi: [10.1182/blood-2012-04-421057](#), indexed in Pubmed: [22948049](#).
- Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 362(10): 875–885, doi: [10.1056/NEJMoa0905680](#), indexed in Pubmed: [20220182](#).
- Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017; 130(22): 2420–2430, doi: [10.1182/blood-2017-03-770719](#), indexed in Pubmed: [28893733](#).
- Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311–319, doi: [10.1056/NEJMoa1411087](#), indexed in Pubmed: [25482239](#).
- Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1283–1294, doi: [10.1016/S1473-2045\(16\)30167-X](#), indexed in Pubmed: [27451390](#).
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428–1439, doi: [10.1200/JCO.2017.76.0793](#), indexed in Pubmed: [29584546](#).
- Chen R, Zinzani P, Lee H, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019; 134(14): 1144–1153, doi: [10.1182/blood.2019000324](#).
- Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv.* 2020; 4(12): 2617–2622, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001367](#), indexed in Pubmed: [32556281](#).
- Herbaux C, Merryman R, Devine S, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. *Blood.* 2018; 132(1): 9–16, doi: [10.1182/blood-2018-02-811174](#), indexed in Pubmed: [29720488](#).
- De Philippis C, Legrand-Izadifar F, Bramanti S, et al. Checkpoint inhibition before haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide in Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(7): 1242–1249, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001336](#), indexed in Pubmed: [32227210](#).
- Moskowitz C, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high

- risk of progression or relapse. *Blood*. 2018; 132(25): 2639–2642, doi: [10.1182/blood-2018-07-861641](https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861641).
20. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019; 134(1): 22–29, doi: [10.1182/blood-2019000215](https://doi.org/10.1182/blood-2019000215), indexed in Pubmed: [30952672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30952672/).
21. Manson G, Brice P, Herbaux C, et al. Efficacy of anti-PD1 re-treatment in patients with Hodgkin lymphoma who relapsed after anti-PD1 discontinuation. *Haematologica*. 2020 [Epub ahead of print]; 105(11): 2664–2666, doi: [10.3324/haematol.2019.242529](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.242529), indexed in Pubmed: [32054648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054648/).
22. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 8005–8005, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8005](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8005).
23. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, Lee HJ, Advani RJ, Christian B, Diefenbach CS, Feldman TA, Ansell SM. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Nov;7(11):e808–e815. doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30275-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30275-1). Epub 2020 Oct 1.
24. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trněný M, Feldman TA, Lee HJ, Provencio M, Sillaber C, Cohen JB, Savage KJ, Willenbacher W, Ligon AH, Ouyang J, Redd R, Rodig SJ, Shipp MA, Sacchi M, Sumbul A, Armand P, Ansell SM. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):1997–2007. doi: [10.1200/JCO.19.00315](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00315). Epub 2019 May 21.
25. Herrera A, Chen R, Palmer J, et al. PET-Adapted Nivolumab or Nivolumab Plus ICE As First Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 239, doi: [10.1182/blood-2019-123162](https://doi.org/10.1182/blood-2019-123162).
26. Moskowitz AJ, Advani RH, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin and nivolumab for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(Suppl 1): Abs 238.
27. Kwon D, Kim S, Kim PJ, et al. Clinicopathological analysis of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas. *Histopathology*. 2016; 68(7): 1079–1089, doi: [10.1111/his.12882](https://doi.org/10.1111/his.12882), indexed in Pubmed: [26426431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426431/).
28. Kwiecińska A, Tsesmetzis N, Ghaderi M, et al. CD274 (PD-L1)/PDCD1 (PD-1) expression in de novo and transformed diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018; 180(5): 744–748, doi: [10.1111/bjh.14432](https://doi.org/10.1111/bjh.14432), indexed in Pubmed: [27879989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879989/).
29. Wang Y, Wenzl K, Manske MK, et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019; 9(9): 73, doi: [10.1038/s41408-019-0233-5](https://doi.org/10.1038/s41408-019-0233-5), indexed in Pubmed: [31471540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471540/).
30. Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(19): 2193–2201, doi: [10.1182/blood-2015-02-629600](https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-629600), indexed in Pubmed: [26239088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239088/).
31. Rossille D, Gressier M, Damotte D, et al. Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang, Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-Cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia*. 2014; 28(12): 2367–2375, doi: [10.1038/leu.2014.137](https://doi.org/10.1038/leu.2014.137), indexed in Pubmed: [24732592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732592/).
32. Zhang W, Bai JF, Zuo MX, et al. PD-1 expression on the surface of peripheral blood CD4 T cell and its association with the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2016; 5(11): 3077–3084, doi: [10.1002/cam4.874](https://doi.org/10.1002/cam4.874), indexed in Pubmed: [27709793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709793/).
33. Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 481–489, doi: [10.1200/JCO.18.00766](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00766), indexed in Pubmed: [30620669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620669/).
34. Frigault MJ, Armand P, Redd RA, et al. PD-1 blockade for diffuse large B-cell lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2020; 4(1): 122–126, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000784](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000784), indexed in Pubmed: [31917843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917843/).
35. Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR. *Blood*. 2017; 129(8): 1039–1041, doi: [10.1182/blood-2016-09-738245](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738245), indexed in Pubmed: [28031179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031179/).
36. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(34): 3291–3299, doi: [10.1200/jco.19.01389](https://doi.org/10.1200/jco.19.01389).
37. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(33): 3081–3089, doi: [10.1200/JCO.19.01492](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492), indexed in Pubmed: [31398081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398081/).
38. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017; 129(23): 3071–3073, doi: [10.1182/blood-2017-01-764209](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764209), indexed in Pubmed: [28356247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356247/).
39. Merryman RW, Armand P, Wright KT, et al. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2017; 1(26): 2643–2654, doi: [10.1182/bloodadvances.2017012534](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017012534), indexed in Pubmed: [29296917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296917/).
40. Barraclough A, Chong G, Gilbertson M, et al. Immune Priming with Single-Agent Nivolumab Followed By Combined Nivolumab & Rituximab Is Safe and Efficacious for First-Line Treatment of Follicular Lymphoma; Interim Analysis of the '1st FLOR' Study. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 1523, doi: [10.1182/blood-2019-123908](https://doi.org/10.1182/blood-2019-123908).
41. Shen J, Li S, Medeiros LJ, et al. PD-L1 expression is associated with ALK positivity and STAT3 activation, but not outcome in patients with systemic anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2020; 33(3): 324–333, doi: [10.1038/s41379-019-0336-3](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0336-3), indexed in Pubmed: [31383967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383967/).
42. Lesokhin A, Ansell S, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23): 2698–2704, doi: [10.1200/jco.2015.65.9789](https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.9789).
43. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*. 2017; 129(17): 2437–2442, doi: [10.1182/blood-2016-12-756841](https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-756841), indexed in Pubmed: [28188133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188133/).
44. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 20–28.
45. Hebart H, Lang P, Woessmann W. Nivolumab for refractory anaplastic large cell lymphoma: a case report. *Ann Intern Med*. 2016; 165(8): 607–608, doi: [10.7326/L16-0037](https://doi.org/10.7326/L16-0037), indexed in Pubmed: [27750310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27750310/).

Agnieszka J. Słowik¹, Piotr Wysocki^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

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

Panitumumab w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Panitumumab in the treatment of colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Słowik
 Oddział Kliniczny Onkologii
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Macieja Jakubowskiego 2,
 30-688 Kraków
 e-mail: agnesnew@wp.pl

STRESZCZENIE

Panitumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 zarejestrowane w terapii chorych na przerzutowego raka jelita grubego. Efektywność leku jest ograniczona do grupy pacjentów z prawidłowymi genami *RAS*, dlatego wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS* stanowi warunek zastosowania tej terapii. Wymagana jest dodatkowo ocena występowania mutacji w genie *BRAF* (mutacji V600E w przypadku zapisu programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia; brak zapisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Skuteczność panitumumabu potwierdzono zarówno w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, jak również na późniejszym etapie, po niepowodzeniu schematów zawierających oksaliplatynę, irynotekan oraz 5-fluorouracyl. Toksyczność jest typowa dla leków blokujących receptor EGFR i nie stanowi czynnika limitującego efektywność terapii. Panitumumab ma ugruntowane miejsce w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z uwagi na korzystny wpływ na poprawę rokowania oraz dostępne biomarkery predykcyjne umożliwiające wstępną selekcję chorych odnoszących korzyść z tej terapii.

Słowa kluczowe: panitumumab, przerzutowy rak jelita grubego, terapia ukierunkowana molekularnie

ABSTRACT

Panitumumab is a fully human monoclonal IgG2 antibody registered in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Efficacy of this therapy is limited only to the group of patients with *wild-type RAS* status (non-mutated). As a result 2,3,4 exon of *KRAS* and *NRAS* gene testing remains gold standard before introducing panitumumab. Additionally, assessment of the *BRAF* mutation status is required (V600E mutation in the programme of National Health Fund; no adnotation in the Summary of Product Characteristics). Effectiveness of the panitumumab was proven both in the first line of mCRC therapy and later in the course of treatment, after failure of standard chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and irinotecan. Toxicity is typical for the EGFR receptor blockers and does not limit the efficacy of the antibody. Panitumumab has a well established position in the mCRC therapy due to the positive influence on prognosis and presence of predictive biomarkers enabling initial selection of patients potentially responding to the treatment.

Key words: panitumumab, metastatic colorectal cancer, targeted therapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 333-343

Wstęp

Rak jelita grubego (RJG) to jeden z trzech najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci. Z uwagi na zachodzące zmiany epidemiologiczne, wynikające ze zmniejszenia rozpowszechnienia nawyku

palenia tytoniu (powodujące między innymi spadek zachorowalności na raka płuca) oraz stały wzrost zachorowalności na RJG w polskiej populacji, w następnych dekadach można się spodziewać, że RJG będzie najczęstszym nowotworem złośliwym w naszym kraju. Rokowanie chorych na RJG zależy przede wszystkim od

stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy. Zasadniczym postępowaniem umożliwiającym wyleczenie chorych na RJG jest radykalny zabieg operacyjny. Przed podjęciem decyzji terapeutycznych wymagane jest wykonanie badań obrazowych pozwalających na ustalenie stopnia zaawansowania choroby. W momencie diagnozy, w około 20% przypadków, występują już przerzuty synchroniczne, a w 75% miejscem lokalizacji zmian metastatycznych jest wątroba, z czego połowa przypadków to zmiany ograniczone wyłącznie do tego narządu [1]. U dużego odsetka chorych po leczeniu radykalnym dochodzi do wznowy miejscowej, uogólnienia, lub do obu sytuacji jednocześnie. Zaawansowany RJG wymaga wdrożenia leczenia systemowego — chemioterapii oraz w wielu przypadkach leczenia ukierunkowanego molekularnie. Rodzaj proponowanej terapii zależy od stanu ogólnego pacjenta, jego istotnych chorobowości, ale również od czynników związanych z samą chorobą, tj. od obecności mutacji w genach *RAS* i *BRAF* czy profilu toksyczności danego schematu chemioterapii.

Uogólniony rak jelita grubego

Standardem postępowania u chorych na uogólnionego RJG, poza stosowaniem irinotekanu, oksaliplatyny, fluoropirymidyn oraz leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jest stosowanie terapii anty-EGFR na jednym z etapów leczenia [2]. Warunkiem niezbędnym do podjęcia decyzji o jej wdrożeniu jest wykonanie badań w kierunku występowania mutacji w genach *RAS* i *BRAF* w tkance pochodzącej z nowotworu. Diagnostyki molekularnej dokonuje się z dostępnego materiału histopatologicznego pobranego z guza. Błoczek parafinowy z zatopioną tkanką nowotworu jest wysyłany w celu analizy pod kątem obecności mutacji w eksonach 2–4 genu *KRAS* i genu *NRAS*. Konieczne jest również wykluczenie mutacji w genie *BRAF*, przede wszystkim mutacji V600E. Skuteczność terapii anty-EGFR potwierdzono bowiem jedynie w przypadku typu dzikiego genu *RAS* (WT-*RAS*, *wild-type RAS*) [3, 4]. Należy pamiętać, że ocena stanu genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* powinna być wykonana albo z guza jelita, albo z przerzutu oddległego, nie powinno się zaś wykorzystywać materiału tkankowego z przerzutów do węzłów chłonnych [5]. U chorych w dobrym stanie sprawności, wcześniej nieleczonych systemowo, w przypadku braku mutacji w genach *RAS* oraz *BRAF*, dołączenie przeciwciała anty-EGFR do dwulekowego schematu chemioterapii poprawia rokowanie. Dotychczas zarejestrowano dwa monoklonalne przeciwciała ukierunkowane na zewnątrzkomórkową domenę receptora EGFR — panitumumab oraz cetuksymab.

Receptor EGFR

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) stanowi ważny element szlaku przekazywania sygnałowego w nowotworach złośliwych. Do rodziny tej należą: receptor EGFR (inaczej HER1 lub ErbB1), receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu drugiego (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; inaczej ErbB2) oraz HER3 i HER4. W odróżnieniu od pozostałych, receptor HER2 nie posiada znanego ligandu i jest aktywowany w momencie homo- bądź heterodimeryzacji receptorów z tej rodziny. Receptor EGFR pełni ważne funkcje w embriogenezie i organogenezie, a jego defekt może prowadzić do zaburzeń w rozwoju w wielu narządach, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, serce, nerki, płuca, kości czy skóra [6]. Zaburzenia funkcji receptorów rodziny EGFR napędzające proces onkogenezy i niekontrolowanej proliferacji, pozostają odmienne. W przypadku białka HER2, amplifikacja genu *HER2* lub aneuploidia chromosomu 17, powoduje powstanie ponadnormatywnej ilości receptorowych kinaz tyrozynowych. Pro-proliferacyjna aktywność szlaku sygnałowego EGFR w guzach litych wynika bądź z samej obecności tego receptora w błonie komórki nowotworowej i związania przez niego ligandu (rak jelita grubego), bądź obecności mutacji aktywującej w domenie wewnątrzkomórkowej tego receptora niezależnej jego aktywności od ligandu (rak płuca). Dodatkowo, może dochodzić do spontanicznej autoaktywacji GTPaz (NRAS, KRAS) lub kinazy serynowo-treoninowej (BRAF) w obrębie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z EGFR (rak jelita grubego, czerniak, rak płuca). W przypadku RJG nie potwierdzono znaczenia predykcyjnego ekspresji EGFR w kontekście odpowiedzi na przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na ten receptor [7].

Istnieją liczne ligandy receptora EGFR. Najczęściej wymienia się: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF α , *transforming growth factor alpha*) czy epiregulina (EREG, *epiregulin*) [8]. Z uwagi na obecność wielu cząsteczek powodujących aktywację szlaku przekazywania sygnałowego z EGFR, blokowanie jednej z nich nie byłoby wystarczające do pełnego zahamowania funkcji tego białka. Skuteczną strategią, zarówno na poziomie komórkowym, jak w praktyce klinicznej, okazało się blokowanie zewnątrzkomórkowej domeny tego receptora przez swoiste przeciwciała monoklonalne.

Panitumumab

Jednym z zarejestrowanych przeciwciał monoklonalnych o potwierdzonej skuteczności w leczeniu chorych na uogólnionego RJG jest panitumumab — rekombi-

nowane, ludzkie przeciwciała monoklonalne należące do klasy IgG2 [9]. Lek ten przyłącza się do domeny EGFR wiążącej ligand, w wyniku czego dochodzi do zahamowania funkcji sygnalizacyjnej tego receptora oraz jego internalizacji. Interakcja panitumumabu z zewnątrzkomórkową domeną EGFR powoduje zablokowanie aktywności wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej. Następstwem zahamowania autofosforylacji jest brak pobudzania dalszych elementów kaskady sygnałowej, co na poziomie komórkowym skutkuje wyhamowaniem proliferacji, przeżywalności, adhezji i migracji komórek nowotworowych, a klinicznie powoduje zahamowanie wzrostu guza.

Panitumumab jest dawkowany w przeliczeniu na masę ciała, w ilości 6 mg/kg, a z uwagi na budowę (przeciwciała ludzkie) panitumumab może być podawany w szybkim, jednogodzinnym wlewie już od pierwszej dawki. Aktywność leku nie zależy od metabolizmu wątrobowego, stąd efekt biologiczny wywierany jest od razu oraz u chorych z pogorszoną funkcją tego narządu. Co więcej, uniezależnienie jego eliminacji z organizmu od klirensu nerkowego i wątrobowego korzystnie wpływa na tolerancję panitumumabu u pacjentów obciążonych chorobami ważnych narządów, takich jak nerki czy wątroba.

Działania niepożądane

Typowymi następstwami terapii anty-EGFR zostaje wysypka grudkowo-krostkowa, określana jako „trądzikopodobna”, lokalizująca się najczęściej na twarzy oraz w górnej połowie ciała [10]. Może też występować w obrębie owłosionej skóry głowy. Terapia panitumumabem może powodować trichomegalię, czyli przerost włosów w obrębie rzęs, czasem brwi. Terapia anty-EGFR nie powoduje wyłysienia ani innych typowych dla klasycznej chemioterapii działań niepożądanych, takich jak na przykład nudności czy wymioty, mogą jednak wystąpić biegunki. W niektórych przypadkach za obecność biegunek odpowiada stosowana równolegle chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, w szczególności, gdy jest skojarzona z irynotekaniem — lekiem mogąącym powodować wystąpienie zespołu cholinergicznego, którego objawem mogą być biegunki. Stosunkowo rzadkim, choć bardzo charakterystycznym, działaniem niepożądanym jest występowanie hipomagnezacji. Dlatego w trakcie terapii panitumumabem zaleca się kontrolne oznaczanie poziomu magnezu i jego uzupełnianie w przypadku niedoborów.

Panitumumab jako w pełni ludzkie przeciwciała jest lekiem bezpiecznym w kontekście możliwości wystąpienia reakcji poinfuzyjnych. Podanie leku nie musi być poprzedzone premedykacją antyalergiczną. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia organizacyjnego i finansowego — redukcja premedykacji przy dużej liczbie leczonych pacjentów oszczędza czas personelu

oraz koszty związane z leczeniem i na przykład utylizacją odpadów. Dodatkowo, redukcja premedykacji skraca czas pobytu chorego w szpitalu, co długoterminowo może mieć korzystny efekt dla chorych i ich rodzin. Co więcej, leki stosowane w premedykacji podczas długotrwałej terapii systemowej — na przykład deksametazon i/lub clemastin mogą powodować działania niepożądane, na przykład zaburzenia metaboliczne bądź senność, co, szczególnie u chorych z obciążeniami, może mieć niekorzystne konsekwencje. Przykładowo problemy z uregulowaniem glikemii u chorych na cukrzycę w trakcie terapii przeciwnowotworowej mogą powodować kumulację polineuropatii cukrzycowej z polineuropatią indukowaną chemioterapią. Należy również pamiętać, że reakcja poinfuzyjna może mieć potencjalnie bardzo ciężki przebieg, włącznie z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego. Takie powikłanie wiąże się z koniecznością wdrożenia intensywnej terapii, co dramatycznie komplikuje pracę ośrodka onkologicznego i generuje bardzo duże koszty. Wystąpienie ciężkiej reakcji podczas lub po wlewie leku wiąże się również z poważnymi następstwami psychologicznymi i może determinować dalsze nastawienie chorego do terapii i podważać zaufanie do lekarza. Na koniec należy zauważyć, że w dobie trwającej pandemii SARS-CoV-2, oddziały onkologii często funkcjonują ze zredukowaną liczbą personelu z uwagi na jego chorobowość lub delegowanie do pracy przy chorych na COVID-19. W takiej sytuacji priorytetem wydaje się minimalizowanie ryzyka występowania potencjalnych działań niepożądanych leczenia onkologicznego, a zastosowanie ludzkiego przeciwciała niewątpliwie zwiększa bezpieczeństwo terapii chorych na uogólnionego RJG [11, 12]. W praktyce klinicznej w Polsce, w indywidualnych sytuacjach, stosowanie przeciwciała ludzkiego może wpłynąć na poprawę rokowania, gdyż w przypadku ciężkiej reakcji na wlew, występującej zazwyczaj przy pierwszych podaniach przeciwciał chimerycznych, chory często już nigdy nie otrzyma leczenia anty-EGFR (wg obecnych zapisów programu lekowego nie ma możliwości zamiany leków anty-EGFR w trakcie trwania terapii danej linii ani stosowania innego przeciwciała anty-EGFR w przypadku wcześniejszego stosowania leków z tej grupy).

Panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia RJG

Efektywność kojarzenia chemioterapii z panitumumabem w ramach I linii leczenia chorych na uogólnionego RJG oceniono w badaniu III fazy PRIME. Pierwsze wyniki tego badania przedstawiono na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w styczniu 2010 roku, a następnie opublikowano

w czasopiśmie „Journal of Clinical Oncology” [13, 14]. Wcześniej nieleczonych chorych na uogólnionego RJG, w stopniu sprawności 0–2 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), losowo przydzielono do grupy otrzymującej chemioterapię FOLFOX4 w skojarzeniu z panitumumabem lub do grupy kontrolnej (schemat FOLFOX4). Leczenie podawano co 2 tygodnie i kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*). W grupie chorych z prawidłowym genem *KRAS* (WT-*KRAS*; *wild-type KRAS*) odnotowano zwiększenie mediany PFS — dla terapii skojarzonej z 8 do 9,6 miesiąca [hazard względny/współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,80; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,66–0,97; $p = 0,02$]. W analizie podgrup wykazano zwiększenie mediany PFS we wszystkich podgrupach, poza bardzo małymi liczebnie (np. chorzy z gorszym stanem sprawności). W badaniu zaobserwowano trend w kierunku poprawy drugorzędowego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — mediany OS wyniosły 23,9 miesiąca (grupa z panitumumabem) wobec 19,7 miesiąca dla grupy kontrolnej (HR = 0,83; 95% CI 0,67–1,0; $p = 0,072$). Natomiast w podgrupie z mutacjami w genie *KRAS* dodanie terapii anty-EGFR pogarszało rokowanie, zmniejszając istotnie medianę PFS o około 1,5 miesiąca (7,3 vs. 8,8 miesiąca, HR = 1,29; 95% CI 1,04–1,62; $p = 0,02$) oraz numerycznie medianę OS (15,5 vs. 19,3 miesięcy, HR = 1,24; 95% CI 0,98–1,57; $p = 0,068$) odpowiednio dla FOLFOX4 + panitumumab i FOLFOX4.

W 2013 roku opublikowano wyniki prospektywno-retrospektywnej analizy badania PRIME [15]. Retrospektywnie oceniano obecność innych mutacji w genach *RAS* (*NRAS* i *KRAS*) — poza eksonem 2 genu *KRAS*. Wśród chorych z prawidłowym genem *RAS* mediana PFS w grupie otrzymującej FOLFOX4 + panitumumab wyniosła 10,1 miesiąca w porównaniu z 7,9 miesiąca dla samej chemioterapii (HR = 0,72; 95% CI 0,58–0,9; $p = 0,004$). Czas przeżycia całkowitego uległ również istotnemu wydłużeniu, z medianą OS wynoszącą 26 miesięcy dla terapii FOLFOX4 + panitumumab oraz 20 miesięcy dla chemioterapii FOLFOX4 (HR 0,8; 95% CI 0,62–0,99, $p = 0,04$). U 17% procent chorych z innymi mutacjami *KRAS* i *NRAS* (poza eksonem 2 genu *KRAS*) dodanie panitumumabu do chemioterapii pogarszało wyniki leczenia. Znaczenie predykcyjne obecności mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* dla niepowodzenia terapii anty-EGFR, w tym dla chemioterapii skojarzonej z panitumumabem, zostało jednoznacznie potwierdzone i ocena molekularna jest obecnie standardem postępowania przed wdrożeniem terapii ukierunkowanej na szlak EGFR w leczeniu chorych na zaawansowanego RJG.

Ostateczne wyniki badania PRIME opublikowano w 2014 roku [16]. Łącznie 1183 chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup — otrzymujących chemioterapię FOLFOX4 z panitumumabem lub bez, w odstępach co dwa tygodnie. Analiza obejmowała populację bez mutacji w genie *KRAS*. Mediana PFS była większa w ramieniu FOLFOX + anty-EGFR i wynosiła 10 miesięcy wobec 8,6 miesiąca dla FOLFOX4; HR = 0,8; 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,01$). W analizie podgrup wykazano zwiększenie mediany PFS we wszystkich podgrupach bez mutacji *KRAS* poza chorymi powyżej 65. roku życia oraz ze stanem sprawności ECOG = 2. Planowa ocena OS po wystąpieniu 68% zdarzeń wykazała trend w kierunku poprawy mediany OS na korzyść panitumumabu [23,9 miesiąca (FOLFOX4 + panitumumab) vs. 19,7 miesiąca (FOLFOX4), HR = 0,88; 95% CI 0,73–1,06; $p = 0,17$]. Względne ryzyko zgonu, ocenione w analizie rozpoznawczej po wystąpieniu > 80% zdarzeń, było znamienne mniejsze (o 17%) w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z panitumumabem niż w przypadku samej chemioterapii (HR = 0,83; 95% CI 0,70–0,98; $p = 0,03$). Skojarzenie chemioterapii z panitumumabem wiązało się z częstszym występowaniem toksyczności skórnej (37% vs. 2%), biegunki (18% vs. 9%), hipokaliemii (10% vs. 5%), zmęczenia (10% vs. 3%) i hypomagnezdemii (7% vs. < 1%). Nie obserwowano ciężkich reakcji poinfuzyjnych (w stopniu nasilenia G4 i 5).

Panitumumab/bewacyzumab w skojarzeniu z mFOLFOX6 w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG

Do randomizowanego badania II fazy PEAK włączono chorych na nieresekcyjnego, przerzutowego RJG, bez wcześniejszego leczenia adiuwantowego z oksaliplatyną, z prawidłowym genem *KRAS* (oceniano wyłącznie ekson 2) [17]. Liczbę 278 chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej terapię mFOLFOX6 + panitumumab lub mFOLFOX6 + bewacyzumab. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, a drugorzędowymi OS i bezpieczeństwo terapii. W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*) nie odnotowano różnicy w zakresie median PFS między obiema grupami. W grupie otrzymującej panitumumab istotnej poprawie uległ natomiast czas całkowitego przeżycia — mediana OS osiągnęła 34,2 miesiąca dla panitumumabu w porównaniu z 24,3 miesiąca dla bewacyzumabu (HR 0,62; 95% CI 0,44–0,89; $p = 0,009$).

Badanie zakładało również analizę punktów końcowych w podgrupie chorych bez obecności mutacji w eksonach 2–4 obu genów *RAS* (*K-* i *N-RAS*; tj. WT-*RAS*). W tej podgrupie znalazło się 77% pacjentów z wszystkich biorących udział w badaniu. Mediana PFS u chorych bez

mutacji w obu genach *RAS* była istotnie większa dla grupy z panitumumabem (13 miesięcy) w porównaniu z bewacyzumabem (9,5 miesiąca) — HR = 0,65; 95% CI 0,44–0,96; $p = 0,029$. Mediana OS dla ramienia z panitumumabem w grupie WT-*RAS* była najwyższą z dotychczas raportowanych w prospektywnych badaniach w I linii leczenia chorych na zaawansowanego RJG i wynosiła 41,3 miesiąca. W badaniu PEAK była wyraźnie większa niż w grupie otrzymującej bewacyzumab (28,9 miesiąca), jednak różnica w medianach OS pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,058$).

Podsumowując, w badaniu PEAK nie wykazano różnicy w aspekcie pierwotnego punktu końcowego, którym był PFS w grupie chorych bez mutacji w eksonie 2 genu *KRAS* (HR 0,87; 95% CI 0,65–1,17; $p = 0,353$). Wynikało to najprawdopodobniej z faktu, że 23% chorych miało inne mutacje w genach *RAS* i w tej podgrupie (z jakąkolwiek inną mutacją *RAS* niż w eksonie 2 *KRAS*) zastosowanie panitumumabu wiązało się z trendem w kierunku krótszego PFS w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię z bewacyzumabem (HR 1,39; 95% CI 0,73–2,64; $p = 0,318$). Mediana OS w populacji ITT różniła się natomiast o 10 miesięcy na korzyść leczenia panitumumabem. Na czas przeżycia całkowitego mają potencjalnie wpływ również inne linie terapii systemowej, jednak w badaniu PEAK odsetek chorych, którzy otrzymali leczenie kolejnego rzutu po progresji choroby nowotworowej, był podobny. Terapię anty-EGFR w na dalszych etapach leczenia otrzymało 21% w grupie z panitumumabem i 38% w grupie z bewacyzumabem. Z kolei terapię anty-VEGF zastosowano u 40% osób z grupy z panitumumabem i 24% z grupy z bewacyzumabem.

W podgrupie chorych z prawidłowym eksonem 2 genu *RAS*, ale z mutacjami w innych eksonach *RAS*, nie wykazano poprawy w zakresie PFS (HR 1,39; 95% CI 0,73–2,64; $p = 0,3$), natomiast mediana OS była istotnie większa dla panitumumabu — 27,7 miesiąca w porównaniu z 16,6 miesiąca w ramieniu z bewacyzumabem (HR = 0,41; 95% CI 0,19–0,87; $p = 0,02$). Należy jednak pamiętać, że w podgrupie chorych z prawidłowym *RAS* w obrębie eksonu 2, ale z mutacjami w innych eksonach *RAS*, leczenie po progresji (chemioterapia, terapia anty-EGFR i anty-VEGF) różniło się w sposób istotny między obiema grupami badania. Jednak niezaprzeczalnie w badaniu PEAK osiągnięto jak dotychczas najdłuższą raportowaną medianę OS u chorych na przerzutowego RJG.

Panitumumab z chemioterapią zawierającą irinotekan w I linii leczenia

W 2018 roku opublikowano niewielkie pod względem liczebności tureckie badanie oceniające efektywność te-

rapii FOLFIRI w połączeniu z panitumumabem w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG, z prawidłowymi genami *KRAS* i *NRAS* [18]. Mediany PFS i OS dla schematu FOLFIRI + panitumumab wyniosły odpowiednio 13 i 26 miesięcy, co stanowiło wartości porównywalne z otrzymanymi z badania CRYSTAL (9,9 i 24,9 miesiąca), w którym oceniono skojarzenie cetuximabu z chemioterapią FOLFIRI [19]. Mediana OS u chorych niepoddanych metastazektomii wynosiła 22 miesiące, podczas gdy u chorych, u których przeprowadzono chirurgiczną resekcję przerzutów, wynosiła 40 miesięcy ($p = 0,007$). Wykazano także większą skuteczność skojarzenia panitumumabu z chemioterapią zawierającą irinotekan w przypadku RJG zlokalizowanych lewostronnie ($p = 0,023$). Trądzikopodobna wysypka (dowolne nasilenie) wystąpiła u 61%, a biegunka u 36% chorych. Neutropenia dotyczyła około 1/3 grupy badanej. Najczęstsze działania niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) mieściły się w przedziale 5–10%.

W populacji WT-*RAS* retrospektywnie analizowano skuteczność terapii FOLFIRI z panitumumabem w porównaniu ze skojarzeniem tej samej chemioterapii z bewacyzumabem [20]. Wynik tego badania nie wykazał znamienych różnic w medianach PFS, a toksyczność nie różniła się w sposób istotny pomiędzy grupami. W interpretacji wyników należy uwzględnić jednak bardzo małą liczebność grupy badanej — jedynie 42 osoby z WT-*RAS*.

Wpływ stanu genów *RAS/BRAF* na efektywność skojarzenia FOLFIRI z panitumumabem w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG oceniono między innymi w jednoramiennym, prospektywnym badaniu, w którym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) [21]. Dostępny materiał tkankowy oceniono pod kątem obecności mutacji w eksonach 2–4 genów *KRAS*, *NRAS* oraz w eksonie 15 genu *BRAF*, a analizie końcowej poddano dane uzyskane z obserwacji 143 chorych. Obiektywne odpowiedzi, ocenione w grupie 141 osób, pojawiały się częściej w grupie chorych bez mutacji *RAS* [59% vs. 41%; iloraz szans (OR, *odds ratio*) 2,0; 95% CI 1,0–4,2] oraz bez mutacji w genach *RAS* i *BRAF* (68% vs. 37%; OR 3,7; 95% CI 1,7–7,9). Mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy *RAS*-WT wobec 7,3 miesiąca dla grupy z mutacjami *RAS* (HR 0,37; 95% CI 0,24–0,58) oraz 13,2 miesiąca dla grupy bez mutacji w *NRAS*, *KRAS* i *BRAF* wobec 6,9 miesiąca w przypadku mutacji w jednym z wymienionych genów (HR 0,25; 95% CI 0,15–0,41). W badaniu nie odnotowano istotnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa ocenianej terapii. Autorzy konkludują, że połączenie panitumumabu ze schematem FOLFIRI stanowi jedną z skutecznych opcji leczenia I linii chorych na zaawansowanego RJG bez mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*.

Przeprowadzono również metaanalizę 11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irinotekan w leczeniu chorych na zaawansowanego RJG [22]. Wśród nich, jedynie w 3 badaniach oceniano powyższe skojarzenie w ramach I linii terapii. Dołączenie panitumumabu do irynotekanu i 5-fluorouracylu umożliwiło osiągnięcie mediany PFS na poziomie 5,8 miesiąca (95% CI 4,78–7,11), mediany OS na poziomie 11,2 miesiąca (95% CI 9,47–13,13), oraz ORR u około 33% chorych (95% CI 22–45%), niezależnie od linii leczenia. Zastosowanie takiego skojarzenia w ramach I linii pozwoliło natomiast na osiągnięcie mediany PFS na poziomie 9,3 miesiąca (95% CI 7,02–12,24), z ORR wynoszącym 61% (95% CI 32–91%). W podgrupie WT-*RAS* ORR był wyższy niż w grupie z mutacją *RAS* (37% vs. 18%). W całej grupie poddanej analizie (1338 osób) działania niepożądane występowały w 56% przypadków, a najczęstszymi były toksyczności skórne i związane z przewodem pokarmowym (biegunki i wymioty). Obecne było też zmęczenie, zapalenia jamy ustnej, hipomagnezemia i zaburzenia hematologiczne, najczęściej w postaci neutropenii.

Panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI w II linii leczenia

W 2014 roku opublikowano wyniki badania III fazy, z randomizacją, porównującego schemat FOLFIRI w skojarzeniu z panitumumabem z wyłączną chemioterapią FOLFIRI u chorych na przerzutowego RJG, bez mutacji w genach *RAS* [23]. Randomizacja w stosunku 1:1 została przeprowadzona w grupie 1168 chorych. Dodatek panitumumabu zwiększył znacząco medianę PFS o około 2 miesiące — 6,7 miesiąca (FOLFIRI + panitumumab) w stosunku do 4,9 miesiąca (FOLFIRI) — HR 0,82; 95% CI 0,69–0,97; $p = 0,02$ oraz ORR z 10% (FOLFIRI) do 36% (FOLFIRI + panitumumab; $p < 0,0001$). Wykazano trend w kierunku poprawy OS w grupie eksperymentalnej (wzrost o ok. 2 miesiące). W analizach *post hoc* w przypadku chorych otrzymujących we wcześniejszej linii chemioterapię z oksaliplatyną i bewacyzumabem, mediana PFS w ramieniu FOLFIRI + panitumumab osiągnęła 6,4 miesiąca w porównaniu z FOLFIRI — 3,7 miesiąca (HR 0,58; 95% CI 0,37–0,90; $p = 0,01$).

Panitumumab w skojarzeniu z irinotekaniem i oksaliplatyną

W badaniu VOLFI porównano skuteczność terapii mFOLFOXIRI (Oxa 85 mg/m², Iri 150 mg/m²,

5-FU 3000 mg/m² w czasie 48 godzin, LV 200 mg/m²) podawanej w skojarzeniu panitumumabem z leczeniem na podstawie schematu FOLFOXIRI (Ox 85 mg/m², Iri 165 mg/m², 5-FU 3200 mg/m² w czasie 48 godzin, LV 200 mg/m²) [24]. Do tego wielośrodowego badania II fazy włączono 96 chorych z randomizacją w stosunku 2:1. Odsetek odpowiedzi był znacząco wyższy dla leczenia zawierającego lek anty-EGFR — 87,3% wobec 60,1%, co przełożyło się na wyższy odsetek wtórnych resekcji zmian przerzutowych — 33,3% w porównaniu z 12,1%, z czego operacje radykalne mikroskopowo (R0) stanowiły 61,9% (FOLFOXIRI) wobec 75% (mFOLFOXIRI + panitumumab). Analizie poddano również dwie kohorty chorych: bez wyjściowej możliwości resekcji zmian przerzutowych (I) oraz kohortę, gdzie wyjściowo istniała możliwość usunięcia przerzutów (II). W kohorcie I odsetek resekcji zmian przerzutowych wyniósł 14% wobec 0%, podczas gdy w II 75% wobec 36,4%, odpowiednio dla mFOLFOXIRI + panitumumab oraz FOLFOXIRI. Niehematologiczne działania niepożądane w stopniu nasilenia 3–5 były częstsze w grupie leczenia skojarzonego z przeciwciałem niż kontrolnej (71,9% vs. 39,4%; $p = 0,0039$). Mediany PFS i OS pomiędzy grupami badania nie różniły się w istotny sposób, jednak obserwowano trend w kierunku poprawy OS w grupie z panitumumabem — (35,7 miesiąca) wobec ramienia z samą chemioterapią (29,8 miesiąca) [25]. W kohorcie II mediana OS wynosiła 52 miesiące dla leczenia skojarzonego oraz 41,7 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,07$).

Deeskalacja leczenia i terapia podtrzymująca

Badanie II fazy SAPHIRE przeprowadzono w celu odpowiedzi na pytanie: czy planowa dyskontynuacja leczenia oksaliplatyną po 6 kursach chemioterapii paliatywnej, z kontynuacją stosowania 5-fluorouracylu i leukoworyny (5FU + LV) z panitumumabem, nie pogorszy wyników leczenia chorych na przerzutowego RJG [26]. Nie było to jednak badanie mające na celu udowodnić, że schemat z deeskalacją jest nie gorszy od standardu (tj. badanie typu *non-inferiority*). Włączono do niego wcześniej nieleczonych systemowo chorych na RJG z przerzutami odległymi z prawidłowymi genami *K-* i *N-RAS*. Wszystkim pacjentom podano 6 kursów terapii mFOLFOX6 z panitumumabem, a następnie, w przypadku braku progresji, chorych poddano randomizacji do dwóch grup: (I) kontynuacja mFOLFOX6 + panitumumab lub (II) deeskalacja do 5FU + LV + panitumumab. Mediana PFS dla obu grup była zbliżona i wynosiła 9,1 miesiąca (I) wobec 9,3 miesiąca (II), a odsetek chorych bez progresji w 9. miesiącu wyniósł odpowiednio 46,4% (I) i 47,4% (II). Polineuropatia w stopniu 2. występowała rzadziej w grupie z deeskalacją

(9,3% vs. 35,7%). Podsumowując, było to pierwsze badanie, w którym wykazano, że odstawienie oksaliplatyny po wstępnym, trzymiesięcznym leczeniu indukcyjnym (krótkim w stosunku do innych badań), nie pogorszyło efektów leczenia, przyczyniając się jednak do redukcji toksyczności w postaci zmniejszenia częstości występowania czuciowej polineuropatii. W przeprowadzonej dodatkowo analizie podgrup nie wykazano, aby odstawienie oksaliplatyny pogarszało efektywność leczenia, niezależnie od lokalizacji (prawy- lub lewostronnej) guza.

W badaniu VALENTINO dokonano natomiast porównania leczenia podtrzymującego panitumumabem w skojarzeniu z 5-fluorouracylem lub bez [27]. Początkowo wszyscy chorzy otrzymali 8 kursów terapii na podstawie schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem, a następnie, zgodnie z randomizacją, otrzymywali chemioterapię (5FU + LV) w połączeniu z panitumumabem (A) lub sam panitumumab (B) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wykazanie, że monoterapia panitumumabem nie jest gorsza od podtrzymującego leczenia skojarzonego (badanie typu *non-inferiority*). Po 10 miesiącach, w grupie z panitumumabem 52,8% chorych nie doświadczyło progresji, podczas gdy w grupie otrzymującej 5FU + LV + panitumumab odsetek chorych bez progresji był o 10 punktów procentowych wyższy i wyniósł 62,8%. Mediana PFS osiągnęła 13 miesięcy (A) wobec 10,2 miesiąca (B), co przełożyło się na znamienne większe (o 55%) względne ryzyko progresji lub zgonu w grupie, gdzie panitumumab podawany był w monoterapii (HR = 1,55, 95% CI 1,09–2,20; p = 0,011). Podsumowując, w badaniu VALENTINO, nie wykazano, aby terapia podtrzymująca panitumumabem w monoterapii nie była gorsza niż leczenie tym lekiem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na 5-fluorouracylu.

Panitumumab w dalszych liniach leczenia (po progresji na terapii standardowej)

W 2007 roku w „Journal of Clinical Oncology Van Cutsem” i wsp. [28] opublikowali dane dotyczące skuteczności panitumumabu stosowanego w monoterapii po progresji na standardowej terapii (zawierającej fluoropirymidyny, irinotekan, oksaliplatynę). Do badania włączano chorych, u których doszło do progresji choroby nowotworowej w trakcie dotychczasowej terapii przerzutowego RJG lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Warunkiem włączenia do badania była ekspresja białka EGFR obecna w co najmniej 1% komórek nowotworowych. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do

grupy z panitumumabem w skojarzeniu z najlepszym postępowaniem objawowym (BSC, *best supportive care*) lub do samodzielnego BSC. W grupie kontrolnej, po wystąpieniu progresji, możliwe było przejście chorych do grupy aktywnej, czyli dopuszczano tak zwaną procedurę *cross-over*. Zastosowanie panitumumabu w sposób istotny zwiększyło medianę PFS, zmniejszając względne ryzyko progresji o 46% (HR 0,54; 95% CI 0,44–0,66). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 10% w porównaniu z 0% w grupie BSC (p < 0,0001). Mediana OS nie różniła się w sposób istotny, jednak aż 76% chorych z grupy BSC otrzymało leczenie panitumumabem po progresji. Toksyczność była typowa dla terapii anty-EGFR i obejmowała wysypkę trądzikopodobną, biegunkę oraz hipomagnezemię. Nie zaobserwowano ciężkich reakcji na wlew u żadnego z chorych otrzymujących panitumumab.

Mając na uwadze wyniki badania BOND, dotyczące lepszej efektywności skojarzenia irinotekan + cetuksymab niż monoterapii cetuksymabem u intensywnie przeleczonych chorych na przerzutowego RJG [29], w Japonii postanowiono porównać efektywność skojarzenia irinotekanu z panitumumabem lub cetuksymabem [30]. Retrospektywnie oceniono dane od 139 chorych na RJG z prawidłowym KRAS, spośród których 2/3 otrzymywało cetuksymab, a reszta panitumumab w skojarzeniu z irinotekaniem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34% dla grupy z panitumumabem i 20% dla grupy z cetuksymabem, przy czym nie obserwowano występowania całkowitych remisji w żadnej analizowanej grupie. Mediana PFS wyniosła 4,3 miesiąca i 5,7 miesiąca, a mediana OS 13,6 miesiąca i 11,2 miesiąca, odpowiednio dla terapii irinotekan + panitumumab i irinotekan + cetuksymab. Relatywna intensywność dawki była niższa u chorych otrzymujących panitumumab (78% dla panitumumabu i 80% dla irinotekanu), w porównaniu z chorymi otrzymującymi cetuksymab (87% dla cetuksymabu oraz 84% dla irinotekanu). Profil działań niepożądanych nie różnił się pomiędzy grupami poza częstszym występowaniem hipomagnezemii w grupie z panitumumabem (43% vs. 23%). Podsumowując, skojarzenie panitumumabu z irinotekaniem może stanowić wartościową opcję leczenia dla chorych na przerzutowego RJG po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie, irinotekanie. Zasadniczym ograniczeniem doświadczeń grupy japońskiej pozostaje jednak retrospektywny charakter badania oraz zawężenie populacji badanej do chorych jednej rasy.

Panitumumab stosowany w monoterapii został bezpośrednio porównany z monoterapią cetuksymabem w badaniu III fazy ASPECCT, w którym wykazano praktycznie jednakową aktywność obu tych leków [31]. Mediana OS w obu grupach badania wyniosła około 10 miesięcy u chorych bez mutacji w eksonie 2 genu KRAS. Toksyczności skórne nie różniły się pomiędzy

obiema grupami, natomiast w porównaniu z cetuksymabem, częstość występowania reakcji poinfuzyjnych była niższa w przypadku panitumumabu (2% vs. < 0,5%), natomiast częściej obserwowano hipomagnezmię (7% vs. 3%).

W złożonej analizie badań ASPECCT oraz WJOG-6510G dotyczących leczenia terapią anti-EGFR chorych na RJG z prawidłowym genem *KRAS* (ekson 2), po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (irinotekan, oksaliplatyna, fluoropirymidyna) opracowaniom statystycznym poddano dane od 374 chorych otrzymujących wcześniej bewacyzumab [32]. Panitumumab i cetuksymab otrzymywało odpowiednio 185 i 189 osób (w badaniu WJOG6510G oba przeciwciała w skojarzeniu z irinotekaniem). Charakterystyka obu grup była podobna. Mediana OS dla panitumumabu osiągnęła 12,8 miesiąca w porównaniu z 10,1 miesiąca dla cetuksymabu (HR 0,72, 95% CI 0,58–0,90; $p = 0,003$). Wykazano również istotne statystycznie, lecz raczej nieistotne klinicznie, różnice w zakresie median PFS. Panitumumab stosowany po progresji na standardowej chemioterapii może być potencjalnie bardziej aktywnym lekiem niż cetuksymab u chorych po niepowodzeniu wcześniej stosowanego bewacyzumabu.

Wczesna odpowiedź na terapię anti-EGFR a rokowanie

Korzystając z danych zgromadzonych w trakcie badania PRIME, u chorych na uogólnionego RJG z prawidłowymi genami *RAS*, postanowiono ocenić znaczenie prognostyczne wczesnej odpowiedzi na leczenie [33]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi odniesiono do OS. Skojarzenie chemioterapii FOLFOX4 z panitumumabem częściej powodowało wczesną (ocena w 8 tygodniu terapii) redukcję wymiarów zmian nowotworowych, w tym u 59% chorych doszło do redukcji wymiarów zmian o $\geq 30\%$ (vs. 38% na samej chemioterapii, $p < 0,001$) oraz u 72% pacjentów o $\geq 20\%$ (vs. 57% na samej chemioterapii, $p < 0,001$). Przeprowadzona analiza wykazała, że wczesne zmniejszenie zmian nowotworowych (ETS, *early tumor shrinkage*) oraz wykonanie metastazektomii zwiększały zarówno medianę PFS jak i OS. Odsetek dwuletniego OS dla chorych poddanych całkowitej resekcji wyniósł 96% wobec 41% u chorych nieoperowanych. Wczesne zmniejszenie zmian nowotworowych było związane z poprawą PFS i OS w grupie otrzymującej terapię anti-EGFR, jednak istotność statystyczna dotyczyła jedynie chorych niepoddanych resekcji przerzutów. Mediana OS dla chorych nieoperowanych wyniosła 21,7 miesiąca dla skojarzenia panitumumab + FOLFOX4 wobec 18,1 miesiąca dla schematu FOLFOX4 ($p = 0,0186$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był znacznie większy w przypadku stosowania FOLFOX4 +

panitumumab (60%) w porównaniu z FOLFOX4 (47%), $p = 0,003$. W przypadku uogólnienia ograniczonego do wątroby częściowe odpowiedzi występowały częściej przy leczeniu skojarzonym (60% vs. 46%), natomiast stabilizacje częściej w przypadku samodzielnej chemioterapii (27% vs. 37%). U badanych z chorobą ograniczoną do wątroby odsetek całkowitych resekcji był większy i wyniósł 31% dla panitumumab + FOLFOX4 i 17% dla FOLFOX4. Mediana PFS w przypadku choroby ograniczonej do wątroby wyniosła 11,1 miesiąca (FOLFOX4 + panitumumab) wobec 8,7 miesiąca (FOLFOX4) ($p = 0,0015$), a mediana OS zwiększyła się znacząco aż o 6 miesięcy (26 vs. 20,2 miesiąca, $p = 0,0057$).

Leczenie chorych w wieku podeszłym

W analizie podgrup badania PRIME wykazano skuteczność terapii opartej na panitumumabie w populacji poniżej 75. roku życia. Przeprowadzono jednak i opublikowano osobną analizę oceniającą skuteczność leczenia FOLFOX4 + panitumumab wobec FOLFOX4 w dwóch grupach w zależności od wieku: poniżej 65. roku życia oraz co najmniej 65 lat [34]. W analizie uwzględniono dane zebrane od 499 osób. W grupie starszych chorych (188 osób) mediana OS wyniosła 26,6 miesiąca FOLFOX4 + panitumumab, wobec 17,4 miesiąca dla FOLFOX4 (HR 0,79; 95% CI 0,58–1,09), przy medianach PFS wynoszących odpowiednio 9,7 i 9,2 miesiąca (HR 0,88; 95% CI 0,65–1,19). Toksyczność po dodaniu panitumumabu do chemioterapii była akceptowalna. Natomiast w grupie młodszych chorych mediana OS uległa istotnemu zwiększeniu w grupie otrzymującej panitumumab + FOLFOX4 (25,8 miesiąca) wobec grupy otrzymującej samą chemioterapię (21,2 miesiąca), z 25-procentową redukcją względnego ryzyka zgonu (HR 0,75; 95% CI 0,58–0,96). U osób poniżej 65. roku życia mediana PFS w grupie przyjmującej panitumumab + FOLFOX4 była o 4,2 miesiąca większa niż w przypadku samodzielnej chemioterapii (HR 0,65; 95% CI 0,52–0,83).

Retrospektywnie oceniono również korzyść z dodania panitumumabu do chemioterapii w ramach rutynowej praktyki klinicznej w I linii leczenia chorych na RJG w wieku ponad 65 lat [35]. Analizie poddano dane 110 chorych bez mutacji w eksonie 2 genu *KRAS*, spośród których 80% miało guzy zlokalizowane lewostronnie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56,4%, a korzyść kliniczną uzyskało 2/3 chorych. Mediana PFS osiągnęła 9,4 miesiąca, a mediana OS 23 miesiące. Wykazano znacząco większą korzyść ze skojarzenia chemioterapii z panitumumabem u chorych z lewostronną lokalizacją guza — ORR 62,7% vs. 33,3%, $p = 0,014$; mediana PFS 12,9 wobec 5,7 miesiąca, $p = 0,001$; mediana OS 31,6 wobec 16,7 miesiąca,

$p < 0,001$, odpowiednio dla lokalizacji lewostronnej i prawostronnej. Toksyczności w stopniu nasilenia G3–4 dotyczyły biegunek (ok. 15% chorych), neutropenii (ok. 9%) oraz wysypki grudkowo-krostkowej (ok. 10% chorych).

W badaniu II fazy PANDA prospektywnej ocenie poddano efektywność i tolerancję terapii opartej na panitumumabie w I linii leczenia chorych na uogólnionego RJG w podeszłym wieku (70–75 lat i stan sprawności ECOG 1–2 oraz > 75 lat i ECOG 0–1) [36]. Do tego badania włączono 185 chorych z prawidłowymi genami *RAS* oraz *BRAF*. Zostali oni poddani randomizacji do dwóch grup: otrzymującej chemioterapię FOLFOX + panitumumab lub 5FU-LV + panitumumab. W obu grupach, po 12 kursach chemioterapii, stosowano leczenie podtrzymujące oparte na panitumumabie. Mediana PFS wyniosła 9,6 miesiąca (FOLFOX + panitumumab) oraz 9,1 miesiąca (5FU-LV + panitumumab), przy odsetkach odpowiedzi odpowiednio 65% i 57%. Tym samym, wynik badania PANDA wykazał satysfakcjonującą aktywność skojarzonej terapii zwierającej panitumumab w połączeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną w grupie osób starszych, przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

Ponowne zastosowanie panitumumabu (rechallenge), terapia panitumumabem po progresji

Obecnie nie ma jednoznacznych danych uzasadniających powrót do terapii anty-EGFR po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia opartych na lekach z tej grupy. Aktywność panitumumabu w III linii leczenia, po niepowodzeniu leków anty-EGFR stosowanych w I linii jest oceniana w trwającym aktualnie badaniu II fazy CHRONOS (NCT03227926) u chorych na uogólnionego RJG WT-*RAS*, *BRAF*. Trwa również jednoramienne, wieloośrodkowe badanie w populacji Japońskiej, oceniające efektywność skojarzenia FOLFIRI z panitumumabem po progresji na leczeniu opartym na schemacie FOLFOX + panitumumab (UMIN000026817).

Miscellaneous

Skuteczność panitumumabu w terapii chorych na uogólnionego RJG w przypadku skojarzenia z chemioterapią wykazano jedynie w połączeniu z chemioterapią zawierającą 5-fluorouracyl, co implikuje konieczność podawania chemioterapii w postaci wlewów ciągłych i jest związane z koniecznością hospitalizacji. Schematy zawierające kapecytabinę są z powodzeniem stosowane zarówno w leczeniu adiuwantowym, jak i paliatywnym chorych na RJG i uznaje się je za równoważne względem dożylnego 5-fluorouracylu. Niestety, bar-

dzo niekorzystny profil bezpieczeństwa obserwowany w przypadku kojarzenia kapecytabiny z lekami anty-EGFR, uniemożliwił weryfikację skuteczności takiego skojarzenia w badaniach klinicznych i dyskwalifikuje takie schematy w praktyce.

Standardowo, przeciwciała anty-EGFR i schematy chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI stosowane są w rytmie co 14 dni. W praktyce klinicznej chorzy leczeni z intencją paliatywną często otrzymują jednak leczenie w odstępach 2,5–3-tygodniowych — z uwagi na osłabienie, działania niepożądane bądź kwestie organizacyjne związane na przykład z pandemią wirusa SARS-CoV-2. Podawanie leków ukierunkowanych molekularnie w odstępach większych niż rekomendowane na podstawie badań klinicznych, może się wiązać z utratą ich aktywności biologicznej. Próby utrzymania rekomendowanego rytmu stosowania leków biologicznych niezależnie od stosowania chemioterapii powodowałyby jednak całkowitą utratę synchronizacji terminów podań leczenia i mogłyby być nie do zaakceptowania między innymi ze względów organizacyjnych. Obserwacje pochodzące z praktyki klinicznej sugerują utrzymywanie się aktywności biologicznej leków anty-EGFR w przypadku występowania niewielkich opóźnień pomiędzy kursami, jednak potwierdzenie tego wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań klinicznych.

Zmiany w kształcie programu lekowego terapii chorych na RJG

Wytyczne NCCN dopuszczają stosowanie panitumumabu zarówno w połączeniu z chemioterapią FOLFOX, jak i FOLFIRI. Po ocenie dokonanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, od listopada 2020 roku, kształt programu lekowego „Leczenie Raka Jelita Grubego” uległ zmianie. W ramach I linii leczenia zaawansowanego RJG aktualnie dopuszcza się skojarzenie schematu FOLFIRI zarówno z cetuksymabem, jak i panitumumabem. Nadal jednak pozostaje możliwość stosowania panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX w pierwszym rzucie leczenia. Tym samym, w przypadku panitumumabu istnieje możliwość wyboru jednego z dwóch schematów chemioterapii, podczas gdy w przypadku cetuksymabu jedyną opcją stosowania go w I linii jest skojarzenie ze schematem FOLFIRI.

Podsumowanie

Panitumumab jest lekiem aktywnym w leczeniu chorych na uogólnionego RJG, u których nie wykryto obecności aktywujących mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* oraz *BRAF*. Skuteczność leku wykazano zarówno

w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w monoterapii. Leki biologiczne, w tym panitumumab, w skojarzeniu z chemioterapią wyraźnie zwiększają ORR, co potencjalnie przekłada się na wzrost prawdopodobieństwa przeprowadzenia radykalnej metastazektomii u chorych z chorobą ograniczoną do wątroby. Dodatkowo, leki anty-EGFR w skojarzeniu z chemioterapią można bezpiecznie stosować u chorych w podeszłym wieku. Profil toksyczności panitumumabu jest charakterystyczny dla całej grupy leków anty-EGFR i obejmuje występowanie trądzikopodobnej wysypki zlokalizowanej głównie na twarzy i w górnej połowie ciała, hipomagnezemii oraz biegunek. Lek nie powoduje wyłysienia ani powikłań infekcyjnych typowych dla leczenia cytostatykami. Opracowane standardy postępowania pozwalają na ograniczenie działań niepożądanych w przypadku ich wystąpienia. Panitumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG2 i nie powoduje ciężkich reakcji infuzyjnych, a nie ulega wątpliwości, że bezpieczeństwo leczenia onkologicznego, szczególnie w dobie pandemii COVID-19 jest istotnym czynnikiem przemawiającym za wyborem optymalnie niskotoksycznych terapii w praktyce klinicznej. Aktualna wersja programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia dopuszcza stosowanie panitumumabu w I linii leczenia chorych na przerzutowego RJG zarówno w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX, jak i FOLFIRI. Na odpowiedź czekają nadal pytania dotyczące kontynuacji terapii panitumumabem po progresji oraz powrotu do terapii tym przeciwciałem w dalszych liniach leczenia czy to w monoterapii, czy w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Pfeiffer P, Gruenberger T, Glynn-Jones R. Synchronous liver metastases in patients with rectal cancer: can we establish which treatment first? *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10: 1758835918787993, doi: [10.1177/1758835918787993](https://doi.org/10.1177/1758835918787993), indexed in Pubmed: [30093921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093921/).
- Wysocki PJ. Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16, doi: [10.5603/OCP.2020.0044](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0044).
- Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(19): 1308–1324, doi: [10.1093/jnci/djp280](https://doi.org/10.1093/jnci/djp280), indexed in Pubmed: [19738166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738166/).
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1626–1634, doi: [10.1200/JCO.2007.14.7116](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116), indexed in Pubmed: [18316791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316791/).
- Han CB, Li F, Ma JT, et al. Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Invest*. 2012; 30(10): 741–747, doi: [10.3109/07357907.2012.732159](https://doi.org/10.3109/07357907.2012.732159), indexed in Pubmed: [23075074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075074/).
- Chen J, Zeng F, Forrester SJ, et al. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 1025–1069, doi: [10.1152/physrev.00030.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2015), indexed in Pubmed: [33003261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003261/).
- Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(7): 2205–2213, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2017](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2017), indexed in Pubmed: [20332321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332321/).
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Szambora P. Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol Prak Klin*. 2010; 6(5): 217–227.
- Schneider-Merck T, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. *J Immunol*. 2010; 184(1): 512–520, doi: [10.4049/jimmunol.0900847](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900847), indexed in Pubmed: [19949082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949082/).
- Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2010; 17 Suppl 1: S18–S30, doi: [10.3747/co.v17is1.615](https://doi.org/10.3747/co.v17is1.615), indexed in Pubmed: [20680104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680104/).
- Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja*. 2020; 6.
- Wysocki P, Kwinta Ł, Potocki P et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncology in Clinical Practice*. 2020; 16(2): 41–51, doi: [10.5603/ocp.2020.0012](https://doi.org/10.5603/ocp.2020.0012).
- Siena S, Cassidy J, Tabernero RL et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as a first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. *Prezentacja na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*; 22–24 stycznia, 2010; Orlando, Floryda, Stany Zjednoczone. Abstrakt 283.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4697–4705, doi: [10.1200/JCO.2009.27.4860](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860), indexed in Pubmed: [20921465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921465/).
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 1023–1034, doi: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275), indexed in Pubmed: [24024839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024839/).
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(7): 1346–1355, doi: [10.1093/annonc/mdl141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl141), indexed in Pubmed: [24718886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718886/).
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(21): 2240–2247, doi: [10.1200/JCO.2013.53.2473](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2473), indexed in Pubmed: [24687833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687833/).
- Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2018; 16(1): 67, doi: [10.1186/s12957-018-1359-9](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1359-9), indexed in Pubmed: [29587749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587749/).
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1408–1417, doi: [10.1056/NEJMoa0805019](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019), indexed in Pubmed: [19339720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339720/).
- Dawoud E, Shorbagy DE, Hamza D, et al. Panitumumab plus FOLFIRI vs. Bevacizumab plus FOLFIRI for First Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRAS Tumors; a retrospective study. *Austral - Asian Journal of Cancer*. 2014; 13(1): 5–11.
- Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, et al. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016; 115(10): 1215–1222, doi: [10.1038/bjc.2016.343](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.343), indexed in Pubmed: [27764839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764839/).
- Chen Q, Cheng M, Wang Z, et al. The efficacy and safety of panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5284, doi: [10.1097/MD.00000000000005284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005284), indexed in Pubmed: [27977573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977573/).
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 107–116.
- Geissler M, Klingler T, Knorrnschild JR, et al. 1st-line mFOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI treatment of RAS wt mCRC: A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (KRK-0109). *Ann Oncol*. 2018; 29: viii150, doi: [10.1093/annonc/mdy281.001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy281.001).

25. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens U, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO-KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(15_suppl): 3511–3511, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3511](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3511).
26. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 119: 158–167, doi: [10.1016/j.ejca.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.006), indexed in Pubmed: [31445198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31445198/).
27. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 3505–3505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3505](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3505).
28. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1658–1664, doi: [10.1200/JCO.2006.08.1620](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620), indexed in Pubmed: [17470858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470858/).
29. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(4): 337–345, doi: [10.1056/NEJMoa033025](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025), indexed in Pubmed: [15269313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269313/).
30. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36(7): 3531–3536, indexed in Pubmed: [27354619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354619/).
31. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 569–579, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4), indexed in Pubmed: [24739896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739896/).
32. Taniguchi H, Yamanaka T, Sakai D, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer who received prior bevacizumab therapy: A combined analysis of individual patient data from ASPECCT and WJOG6510G. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(4_suppl): 745–745, doi: [10.1200/jco.2018.36.4_suppl.745](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.745).
33. Douillard JY, Siena S, Peeters M, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1231–1242, doi: [10.1016/j.ejca.2015.03.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.026), indexed in Pubmed: [25956209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956209/).
34. Douillard J, Siena S, Peeters M, et al. Impact of Baseline Age on Efficacy and Safety of First-Line Panitumumab (Pmab) + Folfox4 Vs Folfox4 Treatment. *Annals of Oncology*. 2014; 25: iv187, doi: [10.1093/annonc/mdu333.49](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu333.49).
35. Asimakopoulou N, Souglakos J, Kentepozidis N, et al. Hellenic Oncology Research Group. Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(1): 143–148, doi: [10.1016/j.jgo.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002), indexed in Pubmed: [30366852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366852/).
36. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15_suppl): 4002–4002, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4002](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4002).

Ireneusz Raczyński¹, Joanna Didkowska², Barbara Radecka^{3,4}

¹Praktyka Lekarska Ogólna w Warszawie

²Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

⁴Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego chorych w ostatnich dziesięcioleciach

Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Raczyński I, Didkowska J, Radecka B. Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2022.0030.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Ireneusz Raczyński

Praktyka Lekarska Ogólna

ul. Cylichowska 23 B, 04–769 Warszawa

tel.: +48 734 466 224

e-mail: ireneusz.raczynski@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak trzustki jest jednym z częściej występujących nowotworów złośliwych układu pokarmowego. Charakteryzuje się złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością, co głównie ma związek z wykrywaniem w zaawansowanym stadium. W artykule przedstawiono charakterystykę epidemiologiczną i kliniczną raka trzustki oraz aktualne strategie leczenia systemowego chorych w zaawansowanym stadium choroby z uwzględnieniem chemioterapii pierwszej i drugiej linii, terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak trzustki, leczenie systemowe, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of common malignant neoplasms. It is characterised by poor prognosis and high mortality, which is mainly due to detection in advanced stage. The review presents the epidemiological and clinical characteristics of pancreatic cancer as well as current strategies of systemic treatment of advanced disease, including first- and second-line chemotherapy as well as molecularly targeted therapies and immunotherapy.

Key words: advanced pancreatic cancer, systemic treatment, targeted therapy, immunotherapy

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 344–353

Wprowadzenie

Rak trzustki zajmuje na świecie 12. miejsce pod względem częstości występowania i stanowi 6. przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych. Ta dysproporcja jest związana z rozpoznawaniem choroby w wysokich stopniach zaawansowania (w ponad połowie przypadków w stadium rozsiewu) oraz ogra-

niczonymi możliwościami leczenia zaawansowanej choroby [1, 2]. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych na raka trzustki z przerzutami wynosi 3–6 miesięcy, a 5 lat przeżywa jedynie 0,5–9% chorych (średnio ok. 3%) [3]. Wprawdzie w przypadku choroby wczesnej, dającej możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego z leczeniem uzupełniającym odsetek 5-letnich przeżyć sięga 25%,

jednak to również nie jest wynikiem zadowalającym [4]. Co więcej, tylko u co dziesiątego chorego rak trzustki jest rozpoznawany we wczesnym stadium, a ponadto u 3/4 takich chorych pomimo pierwotnego radykalnego leczenia dochodzi do nawrotu choroby. Standardowym leczeniem chorych na miejscowo zaawansowanego i uogólnionego (pierwotnie lub w przypadku nawrotu) raka trzustki jest chemioterapia. Przez wiele lat nie obserwowano znaczącego postępu w zakresie systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki. W ostatnim dziesięcioleciu do leczenia wprowadzono schematy wielolekowe — FOLFIRI-NOX i gemcytabinę w skojarzeniu z paklitakselm w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (nab-P, nab-paklitaksel) w pierwszej linii oraz schemat kojarzący nanoliposomalny irynotekan (nal-IRI) z fluoropiridynami w drugiej linii, które poprawiają wyniki leczenia, ale ich stosowanie ogranicza się do chorych w dobrym stanie sprawności [5, 6]. Najnowsze osiągnięcia w tym obszarze dotyczą zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii w wybranych podgrupach chorych, zdefiniowanych na podstawie oznaczania biomarkerów molekularnych.

Epidemiologia

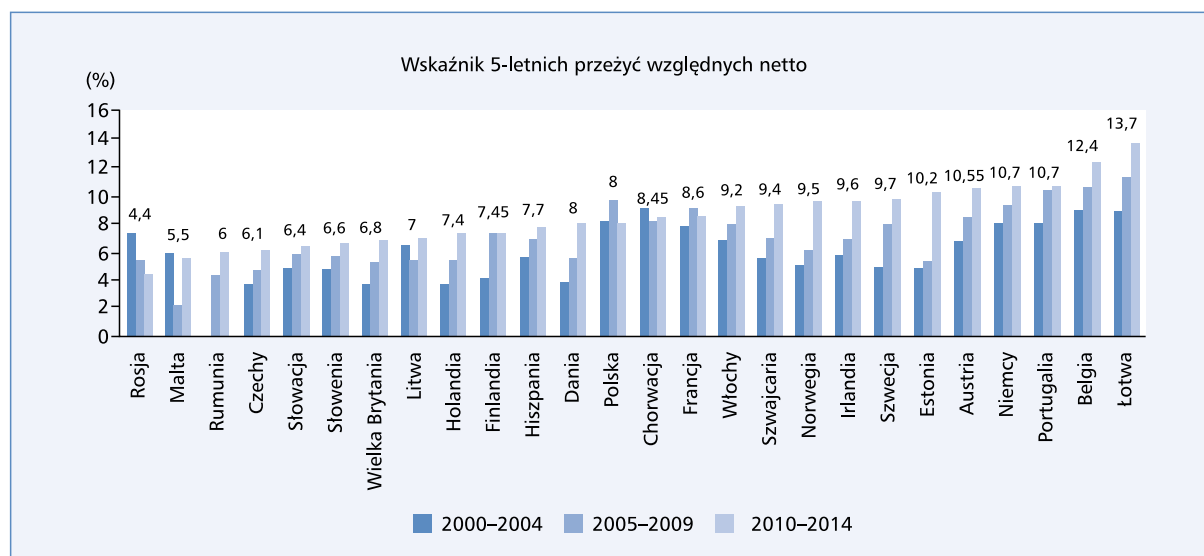
Rocznie na świecie odnotowuje się 459 000 nowych zachorowań na raka trzustki (2,5% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów) oraz 432 000 zgonów z powodu tej choroby (4,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów). Wiele autorów przewiduje, że w 2030 roku

rak trzustki będzie jednym z nowotworów najczęściej prowadzących do zgonu [3, 7, 8]. Obecnie stosunek umieralności do zachorowalności jest w przypadku raka trzustki bardzo wysoki i wynosi 98% [9].

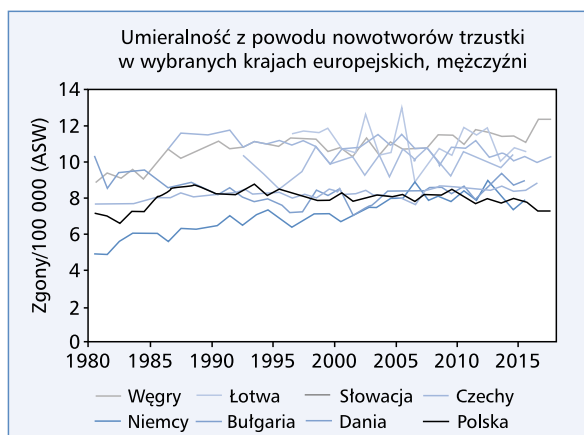
Nowotwory trzustki występują 3–4 razy częściej w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego (HDI, *human development index*). Najwyższe współczynniki zachorowalności (ASW, *world age-standardized rates*) notuje się w krajach Europy Zachodniej (8,3/100 000), Ameryki Północnej (7,6/100 000), Europy Środkowo-Wschodniej (7,5/100 000), Europie Północnej (7,3/100 000) i Południowej (7,2/100 000). Najmniej nowotworów trzustki wykrywa się w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej (< 1,5/100 000). Nowotwory trzustki występują około 1,3–1,4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Możliwości leczenia chorych na nowotwory trzustki są znacząco ograniczone, o czym świadczą wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto w krajach europejskich (ryc. 1). Wskaźnik przeżyć pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010–2014 waha się od 4,4% w Rosji do 13,7% na Łotwie. W Polsce zaledwie 8% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania.

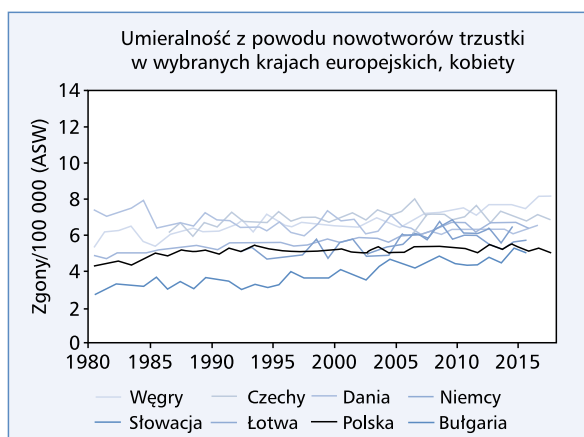
W 2017 roku do Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zgłoszono 1738 zachorowań mężczyzn i 1770 zachorowań kobiet, jednocześnie łączna liczba zgonów z powodu nowotworów trzustki była o około 1400 wyższa. Ze względu na brak pełnych danych dotyczących zachorowań na raka trzustki w Krajowym Rejestrze Nowotworów i bardzo złe rokowanie tego nowotworu wydaje się, że dobrym przybliżeniem rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej w raku trzustki są dane dotyczące zgonów.



Rycina 1. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych netto w Europie [10]

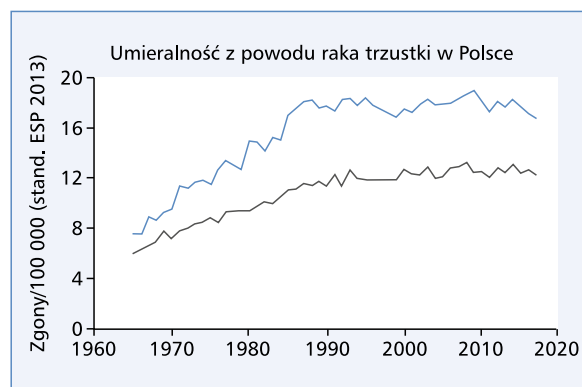


Rycina 2. Umieralność z powodu nowotworów trzustki — mężczyźni [11]

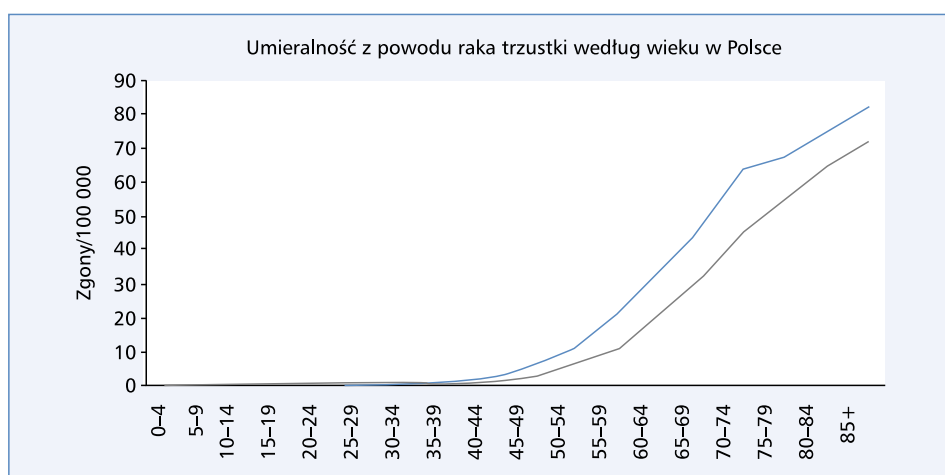


Rycina 3. Umieralność z powodu nowotworów trzustki — kobiety [11]

Od ponad 35 lat umieralność z powodu nowotworów trzustki w krajach europejskich pozostaje na stałym poziomie. Polska na tle innych krajów europejskich charakteryzuje się niskim ryzykiem zgonu z powodu raka trzustki, który jest podobny do obserwowanego w Niemczech, Słowacji lub Danii (ryc. 2, 3) [11]. W Polsce obserwowano wzrost umieralności u obu płci do początku lat 90. XX wieku, po czym nastąpiło długotrwałe plateau. W populacji mężczyzn od 2009 roku widoczny jest trend malejący, natomiast wśród kobiet wartość współczynnika umieralności nie zmienia się (ryc. 4). Ponad 95% nowotworów trzustki w polskiej populacji występuje po 50. roku życia. Częstość występowania tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem. Do 50. roku życia umieralność nie przekracza 10/100 000. Po 50. roku życia częstość wzrasta o około 10 przypadków na każdą dekadę życia, osiągając wartość 70–80/100 000 w 9. dekadzie życia (ryc. 5).



Rycina 4. Umieralność z powodu raka trzustki w Polsce 1965–2017 [11]



Rycina 5. Umieralność z powodu raka trzustki według wieku, Polska 2015–2017 [11]

Obraz kliniczny

Rozpoznanie raka trzustki ustala się zazwyczaj w fazie choroby miejscowo zaawansowanej (niemal 1/3 zachorowań) lub uogólnionej (> 50% zachorowań) [1, 8, 12].

Zaledwie u około 10% chorych rak trzustki rozpoznawany jest we wczesnym stadium [1]. To o tyle istotne, że tylko u takich chorych możliwe jest podjęcie radykalnego leczenia [12, 13]. Standardowym postępowaniem jest wówczas leczenie chirurgiczne polegające zazwyczaj na wycięciu głowy trzustki z dwunastnicą, częściowym obwodowym wycięciu trzustki lub całkowitym wycięciu trzustki wraz z dwunastnicą [12, 13]. Niestety, u niemal 80% operowanych chorych w ciągu 2 lat dochodzi do nawrotu, który najczęściej ma charakter przerzutów odległych [14]. U zdecydowanej większości chorych (80–90%) w chwili rozpoznania nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia operacyjnego [8, 12, 15]. Mediana OS chorych w stadium miejscowego zaawansowania nie przekracza roku, a w chorobie uogólnionej wynosi zaledwie 3–6 miesięcy [14–16]. Wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej do praktyki klinicznej (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) w niewielkim stopniu poprawiło rokowania w tej grupie chorych [15].

Rak trzustki we wczesnym stadium charakteryzuje się bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem [13, 17, 18]. Objawy są niecharakterystyczne i mogą obejmować ból pleców lub barku, zaburzenia połykania, zmianę rytmu wypróżnień, senność, obniżenie nastroju i depresję [12, 17, 18]. Warto jednak podkreślić, że objawy mogą występować nawet kilka miesięcy przed rozpoznaniem choroby, co potwierdza znaczenie prawidłowo prowadzonego wywiadu lekarskiego [17]. Obraz kliniczny choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej obejmuje ból (pleców, nadbrzusza), zmęczenie i bezsenność, brak łaknienia, nudności, szybkie uczucie sytości, postępujące wyniszczenie, żółtaczkę, cukrzycę [3, 15, 19]. Wiele z tych objawów ma istotny wpływ na jakość życia (QoL, *quality of life*), która jest znacznie upośledzona często już w momencie rozpoznania nowotworu [14, 16].

Z uwagi na przewagę wykrywania nowotworu w zaawansowanych stopniach nieustannie podejmuje się próby poprawy w zakresie diagnostyki i wczesnego rozpoznawania raka trzustki. Nie zaleca się prowadzenia populacyjnych badań przesiewowych. Podnosi się jednak znaczenie obrazowania u osób obciążonych rodzinnym występowaniem raka trzustki związanym z nosicielstwem określonych mutacji genetycznych. Wydaje się, że regularne badania obrazowe wykonywane w grupie osób po 50. roku życia z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi mogą przyczynić się do wcześniejszego wykrywania podejrzanych zmian w trzustce [12].

Wartościowym badaniem obrazowym jest ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*), która pozwala na wykrycie guzów mniejszych niż 2 cm. Badanie rezonansu magnetycznego z podaniem sekretyny oraz cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) wykazują dobrą korelację z EUS. Podjęto też próby określenia biomarkerów związanych z wczesnym rozpoznaniem raka trzustki. Jedynym zarejestrowanym przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) jest stężenie antygenu nowotworowego 19-9 (CA 19-9, *cancer antigen*) w surowicy krwi. Obiecujące wyniki (czułość i swoistość odpowiednio 100% i 84%) uzyskano w przypadku oznaczania zawartości lotnych substancji organicznych (VOC, *volatile organic compounds*) [12]. Wartość tej metody, podobnie jak oznaczenie mutacji genu *p53* w soku trzustkowym wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [12].

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka trzustki od lat 80. XX wieku do czasów obecnych

Leczenie pierwszej linii

Pierwszym lekiem cytotoksycznym stosowanym w leczeniu chorych na raka trzustki był fluorouracyl. Do końca XX wieku przeprowadzono wiele badań klinicznych z użyciem schematów wielolekowych z fluorouracylem, porównując je do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*), jednak nie wykazano w nich wyższości chemioterapii. Obiektywne odpowiedzi uzyskano wprawdzie u około 20% chorych, jednak bez możliwości złagodzenia objawów nowotworu (przede wszystkim bólu) i — przede wszystkim — wydłużenia OS, przy czym schematy o większej aktywności były bardziej toksyczne [20–22].

Pewien postęp odnotowano dopiero w 1997 roku, kiedy Burris i wsp. [22] wykazali przewagę gemcytabiny w monoterapii nad fluorouracylem. W grupie 126 chorych na zaawansowanego, objawowego raka trzustki zastosowano losowo gemcytabinę (1000 mg/m² raz w tygodniu przez 3 miesiące i następnie podtrzymująco co 4 tygodnie) lub fluorouracyl (600 mg/m² co 7 dni). Pierwszorzędnym punktem końcowym była tak zwana korzyść kliniczna obejmująca ocenę bólu (zużycie leków przeciwbólowych oraz ocena intensywności bólu), stanu sprawności (wg skali Karnofsky'ego) oraz utraty masy ciała. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi, OS oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). Korzyść kliniczną (poprawa przynajmniej jednego parametru bez pogorszenia innych przez 4 tygodnie lub dłużej) uzyskało 23,8% chorych leczonych

gemcytabiną w porównaniu z 4,8% chorymi otrzymującymi fluorouracyl ($p = 0,0022$), która utrzymywała się przez 18 tygodni wobec 13 w grupie kontrolnej. Korzyść w zakresie OS była znamienna, ale różnica w liczbie minimalna (5,65 mies. w grupie otrzymującej gemcytabinę i 4,41 mies. u leczonych fluorouracylem; $p = 0,0025$). Natomiast odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 18% i 2%. Odnotowano poprawę stanu sprawności, lepszą kontrolę bólu i poprawę QoL chorych pod wpływem leczenia gemcytabiną. Leczenie było dobrze tolerowane. U chorych leczonych gemcytabiną nieco częściej dochodziło do neutropenii w stopniu 3. lub 4., ale najczęściej następstwa w postaci infekcji nie były klinicznie istotne [22]. Na podstawie wyników cytowanego badania gemcytabina stała się na wiele lat standardem leczenia chorych na raka trzustki.

W pierwszej dekadzie XXI wieku przeprowadzono kilkanaście badań III fazy z losowym doborem chorych, w których oceniano skojarzenie gemcytabiny z innymi lekami o różnym mechanizmie działania (np. pemetrekse, kapecytabina, iryrotekan, oksaliplatyna, sorafenib). Jedynym badaniem, w którym wykazano przewagę leczenia skojarzonego nad gemcytabiną w monoterapii w zakresie OS, było badanie Moore i wsp. [23] z 2007 roku. W grupie 569 chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazano znamienne wydłużenie mediany OS (jednak zaledwie o 2 tygodnie) oraz mediany PFS (zaledwie o kilka dni), a także znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 18% ($p = 0,038$) i ryzyka progresji o 23% ($p = 0,004$) pod wpływem skojarzonego leczenia gemcytabiną z erlotynibem (tab. 1). Leczenie skojarzone charakteryzowało się większą toksycznością [23].

W badaniu III fazy porównującym gemcytabinę w monoterapii oraz w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazano, że

leczenie skojarzone zwiększa znamienne odsetki odpowiedzi i wartość mediany PFS, co jednak nie przekłada się na poprawę całkowitego przeżycia (tab. 1) [24]. Znamienne korzyść w zakresie OS wykazano natomiast w metaanalizie obejmującej dodatkowo 2 inne badania przeprowadzone w mniej licznych populacjach chorych (zmniejszenie ryzyka zgonu o 14%; $p = 0,09$; tab. 1) [24].

Znaczący postęp w systemowym leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka trzustki odnotowano dopiero w drugiej dekadzie XXI wieku, po przeprowadzeniu dwóch badań klinicznych III fazy PRODIGE-4 i MPACT.

W badaniu PRODIGE-4 342 chorych na uogólnionego raka trzustki, pozostających w dobrym stanie sprawności [0 lub 1 w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], przydzielono losowo do grupy otrzymującej leczenie skojarzone według schematu FOLFIRINOX (oksaliplatyna, iryrotekan, leukoworyna i fluorouracyl) co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej gemcytabinę. Chemioterapię prowadzono przez 6 miesięcy u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Ostatecznie mediana liczby cykli wyniosła 10 (zakres 1–47) w grupie osób poddawanych chemioterapii FOLFIRINOX i 6 (zakres 1–26) w grupie otrzymującej gemcytabinę ($p < 0,001$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wykazanie przewagi w zakresie OS. Wykazano wydłużenie mediany OS (11,1 vs. 6,8 mies.) oraz PFS (6,4 vs. 3,3 mies.) pod wpływem chemioterapii oraz zmniejszenie ryzyka zgonu (o 43%; $p < 0,001$) i ryzyka progresji (o 53%; $p < 0,001$) (tab. 1) [5]. Odnotowano także poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio — 31,6% vs. 9,4%; $p < 0,001$). Leczenie skojarzone było jednak bardziej toksyczne. Neutropenię i gorączkę neutropeniczną odnotowano, odpowiednio,

Tabela 1. Badania III fazy z zastosowaniem gemcytabiny w monoterapii w ramieniu kontrolnym w leczeniu pierwszej linii

Publikacja badania	Schemat badany	ORR	DCR	PFS	OS
				w miesiącach	w miesiącach
Moore 2007 [23]	G + erlotynib	8,6% vs. 8,0% $p = ns$	57,5% vs. 49,2% $p = 0,07$	3,75 vs. 3,55 HR = 0,77 $p = 0,004$	6,24 vs. 5,91 HR = 0,82 $p = 0,038$
Cunningham 2009 [24]	G + kapecytabina	19,1% vs. 12,4% $p = 0,034$	–	5,3 vs. 3,8 HR = 0,78 $p = 0,004$	7,1 vs. 6,2 HR = 0,86 $p = 0,08$
Conroy 2011 [5]	FOLFIRINOX	31,6% vs. 9,4% $p < 0,001$	70,2% vs. 50,9% $p < 0,001$	6,4 vs. 3,3 HR = 0,47 $p < 0,001$	11,1 vs. 6,8 HR = 0,57 $p < 0,001$
Von Hoff 2013 [6]	G + nab-paclitaxel	23% vs. 7% $p < 0,001$	48% vs. 33% $p < 0,001$	5,5 vs. 3,7 HR = 0,69 $p < 0,001$	8,5 vs. 6,7 HR = 0,72 $p < 0,001$

DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; G — gemcytabina; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; ORR (*objective response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji

u 45,7% i 5,4% chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX oraz u 21,0% i 1,2% chorych otrzymujących wyłączną gemcytabinę ($p < 0,001$ i $p < 0,03$) [5]. Autorzy zwrócili uwagę na podobieństwo wyników uzyskanych w grupie leczonej gemcytabiną do wyników uzyskanych w badaniu Cunningham i wsp. [24] oraz w innych badaniach III fazy z tym lekiem.

W badaniu MPACT 861 chorych na przerzutowego raka trzustki w stopniu sprawności wynoszącym co najmniej 70 w skali Karnofsky'ego leczono nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną lub gemcytabiną w monoterapii [6]. Pierwszorzędnym punktem końcowym była poprawa OS przy zastosowaniu dwulekowej chemioterapii, co uzyskano (mediana 8,5 mies. w porównaniu z 6,7 mies. w grupie otrzymującej gemcytabinę oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 28%; $p < 0,001$; tab. 1). Odsetek chorych, którzy przeżywali 12 i 24 miesiące był znamienne wyższy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią (odpowiednio 35% vs. 22%; $p = 0,0002$ oraz 9% vs. 4%; $p = 0,02$). Korzyść z leczenia skojarzonego odnotowano także w zakresie PFS (mediana, odpowiednio, 5,5 vs. 3,7 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 31%; $p = 0,000024$) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 23% i 7%; $p < 0,001$). Najczęstsze działania niepożądane stopnia co najmniej 3. obejmowały neutropenię (38% w grupie otrzymującej nab-P i gemcytabinę wobec 27% w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii), zmęczenie (odpowiednio 17% vs. 7%) i neuropatię (17% vs. 1%). W badaniu nie oceniono jakości życia [6].

Oba opisane schematy chemioterapii — FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną — weszły do codziennej praktyki klinicznej. Wartość wymienionych metod potwierdziły wyniki dodatkowych analiz podgrup lub danych rzeczywistych (RWD, *real world data*), mających na celu określenie grup chorych odnoszących największe korzyści z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych oraz warunków ich skutecznego i bezpiecznego stosowania. Dane z badania PRODIGE-4 wskazują, że największą korzyść z chemioterapii FOLFIRINOX odnoszą chorzy w wieku poniżej 76 lat, w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 w skali ECOG), bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego oraz ze stężeniem bilirubiny zbliżonym do prawidłowego [5]. W badaniu MPACT przewagę leczenia skojarzonego nab-P z gemcytabiną obserwowano we wszystkich zdefiniowanych podgrupach. Leczenie skojarzone znamienne częściej niż monoterapia powodowało obniżenie początkowego stężenia CA 19-9 ($p < 0,001$). Chorzy, u których odnotowano zmniejszenie stężenia wymienionego markera o co najmniej 90%, uzyskiwali także dłuższe przeżycie w porównaniu z chorymi z obniżeniem o mniej niż 90% (mediana OS, odpowiednio, 13,5 i 8,2 mies., zmniejszenie ryzyka zgonu o 47%;

$p < 0,001$) [6]. Analiza intensywności leczenia w badaniu MPACT wykazała gorsze wyniki u chorych, u których nie zredukowano dawki nab-P w porównaniu z chorymi, u których konieczna była redukcja dawki (mediana, 6,9 vs. 11,4 mies.; $p < 0,0001$) oraz u chorych, u których nie odnotowano opóźnień w podawaniu kolejnej dawki w porównaniu z chorymi z takimi opóźnieniami (mediana 6,2 vs. 10,1; $p < 0,0001$) [13]. U chorych, u których modyfikowano podawanie nab-P, odnotowano także poprawę PFS oraz całkowitego odsetka odpowiedzi. Co ważne, podobną tendencję obserwowano też w grupie otrzymującej gemcytabinę. Analizy wieloczynnikowe potwierdziły statystycznie istotną zależność pomiędzy opóźnieniem podania i redukcją dawki a OS. W opinii autorów modyfikacja dawkowania leku jest skutecznym sposobem postępowania w przypadku toksyczności, umożliwiającym zwiększenie ekspozycji na lek bez niekorzystnego wpływu na jego skuteczność [13].

Niemieckie badanie typu RWD przeprowadzone na podstawie danych z rejestru raka trzustki *Tumorregister Pankreaskarzinom* (TPK) gromadzonych prospektywnie w latach 2014–2017 w 104 ośrodkach w Niemczech pozwoliło ocenić efekty leczenia 1174 chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub uogólnionego gruczolakoraka przewodowego trzustki [25]. W pierwszej linii najczęściej stosowano nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną (42%), następnie FOLFIRINOX (24%) i gemcytabinę w monoterapii (23%) oraz sporadycznie inne schematy. Analiza danych klinicznych wskazuje, że chorzy otrzymujący gemcytabinę w monoterapii byli starsi (mediana 78 lat) i w gorszym stanie sprawności (73% chorych w stanie sprawności ≥ 1 wg ECOG) w porównaniu z leczonymi nab-P z gemcytabiną (mediana wieku 71 lat, 64% chorych w stanie sprawności ≥ 1 wg ECOG) lub poddawani chemioterapii według schematu FOLFIRINOX (mediana wieku 60 lat, 52% chorych w stanie sprawności ≥ 1 wg ECOG). Kontrolę choroby odnotowano u 39% w badanej grupie (30%, 41% i 44% odpowiednio w grupie otrzymującej gemcytabinę, nab-P z gemcytabiną i FOLFIRINOX). Mediana PFS po zastosowaniu leczenia pierwszej linii wyniosła odpowiednio 4,6 miesiąca, 5,6 miesiąca i 6,3 miesiąca, mediana OS — odpowiednio 6,8, 9,1 i 11,3 miesiąca, a odsetek chorych, którzy przeżyli co najmniej 6 miesięcy — odpowiednio 58%, 65% i 80%, [25]. U 280 chorych (24%) zredukowano dawkę leków na początku lub w trakcie terapii (odpowiednio — u 34%, 21% i 20% chorych w grupie otrzymującej FOLFIRINOX, nab-P z gemcytabiną i gemcytabinę), a toksyczność była przyczyną zakończenia leczenia u 17% chorych (odpowiednio — 23%, 16% i 11% chorych). Analiza TPK wykazała, że najczęściej wybierane schematy leczenia (gemcytabina, nab-P z gemcytabiną i FOLFIRINOX) stosowano w odmiennych populacjach chorych.

Powyższe obserwacje są zbieżne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) oraz Narodowej Sieci Ośrodków Wielospecjalistycznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) [26, 27]. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje zastosowanie schematów wielolekowych (FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną) u chorych w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 w skali ECOG). Chorzy w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) lub ze stężeniem bilirubiny przekraczającym $1,5 \times$ górną granicę normy powinni otrzymywać gemcytabinę w monoterapii. Stan sprawności 3–4 w skali ECOG oraz obecność chorób współistniejących jest wskazaniem do zastosowania BSC [26]. Wytyczne NCCN rozróżniają 2 populacje chorych: w dobrym i złym stanie sprawności. Zgodnie z wytycznymi w pierwszej grupie zalecane jest leczenie skojarzone (FOLFIRINOX, nab-P z gemcytabiną oraz inne schematy, np. gemcytabina z erlotynibem), w drugiej natomiast zaleca się monoterapię gemcytabiną, kapecytabiną lub fluorouracylem [27].

Leczenie drugiej linii

Postęp w zakresie systemowego leczenia pierwszej linii zwrócił uwagę na potrzebę określenia możliwości dalszego postępowania w przypadku niepowodzenia. W cytowanych badaniach PRODIGE-4 oraz MPACT około 40–50% chorych otrzymało chemioterapię drugiej linii. W badaniu PRODIGE-4 w grupie chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX w drugiej linii najczęściej zastosowano gemcytabinę w monoterapii (82,5% chorych). U chorych leczonych w pierwszej linii gemcytabiną w drugim rzucie stosowano chemioterapię wielolekową (najczęściej FOLFOX — 49,4%, znacznie rzadziej FOLFIRINOX — 4,7%). Mediana OS nie różniła się i w obu grupach wyniosła 4,4 miesiąca od rozpoczęcia leczenia drugiej linii. W analizie eksploracyjnej danych z badania MPACT obserwowano znacznie dłuższe przeżycie u chorych otrzymujących leczenie drugiej linii — mediana OS (od randomizacji do zgonu) wyniosła 12,8 miesiąca w ramieniu z nab-P i gemcytabiną i 9,9 miesiąca w ramieniu z gemcytabiną w monoterapii ($p = 0,015$), a w przypadku, gdy chemioterapia drugiej linii była oparta na fluoropirymidynie — odpowiednio 13,5 i 9,5 miesiąca ($p = 0,012$), podczas gdy u nieotrzymujących leczenia drugiej linii — odpowiednio 6,3 i 4,3 miesiąca ($p < 0,001$). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że dłuższe przeżycie po zakończeniu leczenia pierwszej linii było związane z zastosowaniem nab-P z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia, zastosowaniem leczenia drugiej linii, dłuższą medianą PFS dla pierwszej linii leczenia, stanem sprawności według Karnofsky'ego ≥ 70 oraz stosunkiem neutrofili do limfocytów w chwili zakończenia leczenia

pierwszej linii ≤ 5 . Autorzy tej analizy stwierdzili, że uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie leczenia drugiej linii z użyciem schematów zawierających fluoropirymidynę u chorych na rozlanego raka trzustki po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii z zastosowaniem nab-P z gemcytabiną [8].

W analizie TPK 346 chorych otrzymało drugą linię leczenia. Najczęściej stosowano nab-P z gemcytabiną (28,9%) i chemioterapię według schematu FOLFOX/OFF (23,8%), znacznie rzadziej gemcytabinę w monoterapii (11,5%), FOLFIRINOX (7,9%) oraz fluorouracyl (4,1%). U 111 chorych zastosowano też chemioterapię trzeciej linii.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia drugiej linii u chorych na zaawansowanego raka trzustki była także przedmiotem badań III fazy z randomizacją. W badaniu CONKO-003 oraz w badaniu PANCREOX oceniono wpływ dołączenia oksaliplatyny do fluorouracylu (FU) z folinianem wapnia (leukoworyna, LV) u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej o gemcytabinę (w tym w skojarzeniu z nab-P). Uzyskano niejednoznaczne wyniki w zakresie OS. W badaniu CONKO-003 dodanie oksaliplatyny wiązało się ze znamienym wydłużeniem mediany OS (5,9 wobec 3,3 miesiąca; zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%; $p = 0,010$), a profil toksyczności był podobny do obserwowanego w przypadku FU/LV [28]. W badaniu PANCREOX mediana OS była znamienne krótsza u chorych otrzymujących zmodyfikowany schemat FOLFOX6 (mFOLFOX6) w porównaniu z FU/LV (6,1 vs. 9,9 mies., $p = 0,02$). Nie wykazano korzyści w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS (mediana, odpowiednio, 3,1 vs. 2,9 mies., $p = 0,99$). Dołączenie oksaliplatyny skutkowało natomiast nasileniem toksyczności (działania niepożądane w stopniach 3. i 4. odnotowano u 63% chorych otrzymujących mFOLFOX6 i 11% chorych otrzymujących FU/LV) [29]. Wyniki tych badań nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzyści z dołączenia oksaliplatyny do FU w leczeniu drugiej linii. Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniach tych stosowano odmienne dawkowanie FU/LV (w badaniu CONKO-003 schemat OFF, a w badaniu PANCREOX zmodyfikowany schemat mFOLFOX6).

W badaniu NAPOLI-1 chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na gemcytabinie przydzielono losowo do leczenia nal-IRI w monoterapii (151 chorych), nal-IRI w skojarzeniu z 5-FU/LV (117 chorych) lub 5-FU/LV (149). Stosowanie 5-FU/LV w ramieniu kontrolnym bywa krytykowane, ale wymieniony schemat był także komparatorem w badaniu CONKO-003 z powodu braku w owym czasie powszechnie akceptowanego standardu leczenia po niepowodzeniu chemioterapii z gemcytabiną. Irinotekan nie jest zarejestrowany do leczenia chorych na

raka trzustki, co uzasadnia wybór schematu leczenia. Schematy FOLFIRI oraz FOLFIRI-3 (odmienne dawkowanie irynotekanu, stosowanie przed i po 5-FU/LV) były oceniane jedynie w badaniach II fazy i nie wykazały szczególnej korzyści z zastosowania irynotekanu. Do czasu wprowadzenia schematu FOLFIRINOX schematy zawierające irynotekan nie były standardowym postępowaniem, co tłumaczy wybór 5FU/LV jako komparatora w badaniu NAPOLI-1.

Mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących leczenie 3-lekowe i 4,2 miesiąca w grupie otrzymującej 5FU/LV ($p = 0,012$) oraz 4,9 miesiąca u leczonych nal-IRI w monoterapii ($p = 0,94$). Mediana OS w ramieniu kontrolnym w badaniu NAPOLI-1 była dłuższa niż w ramieniu kontrolnym w badaniu CONKO-003 (odpowiednio 4,2 vs. 3,3 mies.) [28, 30]. Mediana PFS dla terapii 3-lekowej była znacząco dłuższa w porównaniu do uzyskanej po zastosowaniu 5FU/LV (odpowiednio 3,1 vs. 1,5 mies., zmniejszenie ryzyka o 43%; $p = 0,0001$). U chorych otrzymujących nal-IRI w monoterapii mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca, a jej wydłużenie w porównaniu do 5FU/LV nie było znaczące ($p = 0,1$). Z punktu widzenia oceny odpowiedzi na leczenie interesujące obserwacje dotyczyły zmiany stężenia CA19-9. U 29% chorych leczonych nal-IRI + 5-FU/LV odnotowano obniżenie nieprawidłowego stężenia początkowego o $\geq 50\%$, podczas gdy taki efekt był udziałem zaledwie 9% chorych otrzymujących 5-FU/LV ($p = 0,0006$). Najczęstsze działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, odnotowane w grupie otrzymującej 3-lekowe leczenie skojarzone, obejmowały neutropenię (27%), biegunkę (13%), wymioty (11%) i leczenie (14%).

Autorzy podsumowali, że leczenie z wykorzystaniem nal-IRI w skojarzeniu z fluorouracylem modulowanym folinianem wapnia wydłuża przeżycie chorych na przerzutowego gruczolakoraka przewodowego trzustki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego na gemcytabinie przy możliwych do opanowania działaniach niepożądanych i w związku z tym może stanowić nową opcję terapeutyczną dla takich chorych [30]. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych ESMO z 2019 roku [26].

Korzyść ze stosowania chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu leczenia nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną odnotowano także w retrospektywnej analizie włoskiej, w której mediana OS u chorych otrzymujących takie leczenie była znacząco dłuższa niż w przypadku zastosowania najlepszego leczenia objawowego (13,5 mies. vs. 6,8 mies.; $p < 0,0001$) [31]. W zależności od zastosowanego schematu leczenia w drugiej linii mediana OS wyniosła 12,9, 13,2, 13,8 i 12,3 miesiąca odpowiednio u chorych otrzymujących FOLFOX/XELOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX (klasyczny lub zmodyfikowany) lub inne

leki w monoterapii, przy czym różnice nie były znaczące. Autorzy potwierdzili zasadność stosowania leczenia drugiej linii i wskazali na możliwość uzyskania korzyści terapeutycznych u ponad 50% chorych w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii nab-P i gemcytabiną [31].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Pod koniec 2019 roku FDA zarejestrowała na podstawie wyników badania POLO inhibitor PARP [*poly-(ADP-ribose) polymerase*], olaparib, do leczenia chorych na uogólnionego gruczolakoraka trzustki z mutacją germinálną w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (gBRCAm). Badanie POLO było wieloośrodkowym doświadczeniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym 154 chorych na przerzutowego raka trzustki z cechą gBRCAm oraz bez progresji choroby po chemioterapii pierwszej linii z zastosowaniem pochodnych platyny przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej podtrzymującą olaparib (300 mg 2 razy na dobę) lub placebo. Mediana PFS była znacząco większa u chorych otrzymujących aktywne leczenie (7,4 vs. 3,8 mies.; $p = 0,004$). W analizie etapowej badania (dojrzałość danych 46%) nie wykazano różnicy między ocenianymi grupami w zakresie OS. Na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia (QLQ, *quality of life questionnaire*) według Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) nie stwierdzono też istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. wynosiła 40% w grupie otrzymującej olaparib i 23% w grupie placebo, a badane leczenie zakończono z powodu działań niepożądanych odpowiednio u 5% i 2% chorych. Olaparib stanowi istotną opcję terapeutyczną, pozwalającą na podwojenie korzyści w zakresie przeżycia bez progresji choroby u chorych na raka trzustki z przerzutami i cechą gBRCAm [32].

Na przełomie 2018/2019 roku możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki zostały jeszcze poszerzone w wyniku rejestracji przez FDA larotrektynybu i entrektynybu do leczenia nowotworów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, *neurotrophic receptor tyrosine kinase*) [33]. Larotrektynyb zarejestrowano na podstawie 3 badań z udziałem łącznie 55 chorych otrzymujących wcześniej standardową chemioterapię (o ile była dostępna dla określonego typu nowotworu), przy czym tylko 1 z tych chorych miał raka trzustki. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75% (13% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź, a 62% — w tym 1 pacjent z rakiem trzustki — odpowiedź częściową). Łącznie u 73% chorych nie stwierdzono progresji choroby po 6 miesiącach, a 55% chorych nie miało progresji choroby po 1 roku

[34]. Entrektytib oceniany w grupie ponad 50 chorych na różne nowotwory z obecnością *NTRK* pozwolił na uzyskanie 57,4% obiektywnych odpowiedzi (w tym — 4 całkowite), a 2 z 3 pacjentów z rakiem trzustki uzyskało odpowiedź częściową. Mediana PFS — w całej grupie — wyniosła 11,2 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 20,9 miesiąca [35]. Należy jednak podkreślić, że ta innowacyjna strategia leczenia jest wskazana u bardzo ograniczonej liczby chorych z bardzo precyzyjnie określonymi zaburzeniami molekularnymi, a lekiem pierwszego wyboru w leczeniu drugiej linii chorych na przerzutowego raka trzustki po leczeniu gemcytabiną pozostaje obecnie na-IRI.

W leczeniu chorych na raka trzustki jest oceniana także immunoterapia. W badaniu klinicznym II fazy KEYNOTE-158 chorzy na różne nowotwory z zaburzeniami w genach naprawy DNA (*MSI-H/dMMR, high microsatellite instability/deficient in DNA mismatch repair*) — w tym 22 chorych na raka trzustki — otrzymywali pembrolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (*PD-1, programmed cell death-1*). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,3%. Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 23,5 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 151 chorych (64,8%) [36].

Pewne nadzieje pokłada się także w immunoterapii z użyciem limfocytów T ukierunkowanych na mutacje somatyczne w specyficznych dla guza antygenach peptydowych, ale metoda jest na wczesnym etapie badań [37].

Podsumowanie

Postęp w leczeniu systemowym chorych na zaawansowanego raka trzustki ma istotne znaczenie w poprawie rokowania. U większości chorych rozpoznanie ustala się w zaawansowanych stadiach, a leczenie systemowe jest jedynym, jakie można zastosować. Do połowy lat 90. XX wieku panował praktyczny nihilizm w zakresie leczenia systemowego, a sytuacja chorych zmieniała się dopiero po prowadzeniu gemcytabiny, która wiele lat stała się standardem leczenia, mimo że korzyści z jej stosowania dotyczyły głównie jakości życia i łagodzenia objawów nowotworu. Kolejny znaczący postęp w leczeniu systemowym pierwszej linii odnotowano w drugiej dekadzie XXI wieku po wprowadzeniu do leczenia chorych na raka trzustki chemioterapii według schematu FOLFIRINOX oraz nab-P. Oba sposoby terapii zostały uwzględnione w wytycznych towarzystw naukowych i weszły do praktyki klinicznej. Wraz z postępem leczenia pierwszej linii coraz większą potrzebą stało się opracowanie możliwości leczenia drugiej linii. W wielu badaniach klinicznych wykazano korzyści z takiego postępowania, co dotyczy monoterapii i schematów wielolekowych. Trwają prace nad zdefiniowaniem

czynników predykcyjnych, pozwalających na określenie subpopulacji chorych odnoszących największe korzyści z leczenia drugiej linii. Podobnie jak w wielu innych obszarach onkologii podjęto też próby zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wstępne wyniki są obiecujące, a kolejne badania z zastosowaniem immunoterapii będą dalsze nadzieje chorych i środowiska medycznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Piśmiennictwo

1. SEER cancer statistics. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas> (1.02.2021).
2. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v56–v68, doi: [10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295), indexed in Pubmed: [26314780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314780/).
3. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46(3): 201–211, doi: [10.1007/s12029-015-9724-1](https://doi.org/10.1007/s12029-015-9724-1), indexed in Pubmed: [25972062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972062/).
4. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL, et al. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. *Cancer*. 2012; 118(10): 2674–2681, doi: [10.1002/cncr.26553](https://doi.org/10.1002/cncr.26553), indexed in Pubmed: [21935914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935914/).
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: [21561347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/).
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369), indexed in Pubmed: [24131140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/).
7. Mackay TM, Smits FJ, Latenstein AEJ, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Impact of nationwide enhanced implementation of best practices in pancreatic cancer care (PACAP-1): a multicenter stepped-wedge cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 334, doi: [10.1186/s13063-020-4180-z](https://doi.org/10.1186/s13063-020-4180-z), indexed in Pubmed: [32299515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299515/).
8. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016; 115(2): 188–194, doi: [10.1038/bjc.2016.185](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.185), indexed in Pubmed: [27351217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351217/).
9. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, et al. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine + nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 259, doi: [10.1186/s12885-020-06758-9](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06758-9), indexed in Pubmed: [32228512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228512/).
10. Allemani C, Matsuda T, Carlo VDI, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–1075, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33326-3).
11. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. MZ 2019. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (1.02.2021).
12. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–4861, doi: [10.3748/wjg.v24.i43.4846](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846), indexed in Pubmed: [30487695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487695/).
13. Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, et al. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7(3): 469–478, doi: [10.21037/jgo.2016.01.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.01.03), indexed in Pubmed: [27284481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284481/).

14. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Grønberg BH, et al. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 286–298, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.006), indexed in Pubmed: [26819138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819138/).
15. Müller-Nordhorn J, Roll S, Böhmig M, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion*. 2006; 74(2): 118–125, doi: [10.1159/000098177](https://doi.org/10.1159/000098177), indexed in Pubmed: [17191029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191029/).
16. Gourgu-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(1): 23–29, doi: [10.1200/JCO.2012.44.4869](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869), indexed in Pubmed: [23213101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213101/).
17. Kamisawa T, Wood L, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016; 388(10039): 73–85, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00141-0).
18. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(5): 318–348, doi: [10.3322/caac.21190](https://doi.org/10.3322/caac.21190), indexed in Pubmed: [23856911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856911/).
19. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990–2010. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(7): 867–897, doi: [10.3748/wjg.v17.i7.867](https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i7.867), indexed in Pubmed: [21412497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412497/).
20. Auerbach M, Wampler GL, Lokich JJ, et al. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(3 Suppl): 654–663, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960801\)78:3<654::AID-CNCR46>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<654::AID-CNCR46>3.0.CO;2-V), indexed in Pubmed: [8681304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8681304/).
21. Pasetto LM, Jirillo A, Stefani M, et al. Old and new drugs in systemic therapy of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 49(2): 135–151, doi: [10.1016/S1040-8428\(03\)00170-7](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(03)00170-7), indexed in Pubmed: [15012974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15012974/).
22. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2403–2413, doi: [10.1200/JCO.1997.15.6.2403](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403), indexed in Pubmed: [9196156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196156/).
23. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 1960–1966, doi: [10.1200/JCO.2006.07.9525](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525), indexed in Pubmed: [17452677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/).
24. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33): 5513–5518, doi: [10.1200/JCO.2009.24.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446), indexed in Pubmed: [19858379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858379/).
25. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, et al. TPK-Group (Tumour Registry Pancreatic Cancer). Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2019; 144(5): 981–990, doi: [10.1002/ijc.31751](https://doi.org/10.1002/ijc.31751), indexed in Pubmed: [30006989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006989/).
26. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl 4): iv157. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations> (1.02.2021).
27. <https://www.nccn.org/>. <https://www.nccn.org/>. (1.02.2021).
28. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2423–2429, doi: [10.1200/JCO.2013.53.6995](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995), indexed in Pubmed: [24982456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982456/).
29. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32): 3914–3920, doi: [10.1200/JCO.2016.68.5776](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5776), indexed in Pubmed: [27621395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621395/).
30. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10018): 545–557, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1), indexed in Pubmed: [26615328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615328/).
31. Giordano G, Febbraro A, Milella M, et al. Impact of second-line treatment (2L T) in advanced pancreatic cancer (APDAC) patients (pts) receiving first line Nab-Paclitaxel (nab-P) + Gemcitabine (G): An Italian multicentre real life experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(15 suppl): 4124–4124, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.4124](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.4124).
32. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 317–327, doi: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387), indexed in Pubmed: [31157963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157963/).
33. Fink J. Genomic Testing Makes Inroads After First-Line Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Targeted Therapies in Oncology*. 2020; 9: 72.
34. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018; 378(8): 731–739, doi: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448), indexed in Pubmed: [29466156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/).
35. Doebele R, Paz-Ares L, Farago A, et al. Abstract CT131: Entrectinib in NTRK-fusion positive (NTRK-FP) non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001). *Clinical Trials*. 2019, doi: [10.1158/1538-7445.am2019-ct131](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2019-ct131).
36. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1–10, doi: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105), indexed in Pubmed: [31682550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/).
37. Poschke I, Faryna M, Bergmann F, et al. Identification of a tumor-reactive T-cell repertoire in the immune infiltrate of patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncoimmunology*. 2016; 5(12): e1240859, doi: [10.1080/2162402X.2016.1240859](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1240859), indexed in Pubmed: [28123878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123878/).

Anna Zadrożna-Nowak, Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi

Praktyczne zasady stosowania hormonoterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi na podstawie danych z badań klinicznych

Practical aspects of using adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer based on data from clinical trials

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Zadrożna-Nowak
Klinika Chemioterapii Nowotworów,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
e-mail: anna.m.zadrozna@gmail.com

STRESZCZENIE

Hormonoterapię uzupełniającą stosuje się w leczeniu radykalnym chorych na raka piersi, jeżeli w tkance nowotworu potwierdzono ekspresję receptorów steroidowych, co dotyczy ponad 60% chorych. Lekami, które mają zastosowanie w tym wskazaniu, są tamoksyfen i inhibitory aromatazy, przy czym te ostatnie wskazane są u chorych po menopauzie. Do końca ubiegłego wieku standardowa hormonoterapia uzupełniająca polegała na 5-letnim leczeniu tamoksyfenem, co w porównaniu z brakiem hormonoterapii zmniejszało względne ryzyko nawrotu o 40% i zgonu o 32%. Po opublikowaniu wyników badań ATAC oraz BIG1-98, w których wykazano większą korzyść ze stosowania inhibitorów aromatazy niż tamoksyfenu u kobiet po menopauzie, w tej grupie chorych w pierwszej kolejności zaleca się obecnie stosowanie inhibitorów aromatazy. U chorych z większym ryzykiem nawrotu po leczeniu miejscowym należy rozważyć eskalację 5-letniej hormonoterapii, polegającą na jej wydłużeniu lub skojarzeniu z supresją jajników. W badaniach ATLAS i aTTom wykazano korzyść z wydłużenia leczenia tamoksyfenem do 10 lat. Ponadto wydłużenie czasu trwania hormonoterapii ponad 5 lat z zastosowaniem inhibitora aromatazy przez przynajmniej część tego okresu umożliwia wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby, czasu przeżycia zależnego od raka piersi i zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi. Wyniki badań SOFT i TEXT wskazują, że skojarzenie tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy z supresją jajników u chorych w wieku przedmenopauzalnym zwiększa odsetek chorych przeżywających co najmniej 8 lat bez choroby w porównaniu z 5-letnim stosowaniem tamoksyfenu. W artykule omówiono mechanizmy działania leków hormonalnych, zasady ustalania wskazań do hormonoterapii, wybór momentu jej rozpoczęcia i czasu trwania, monitorowanie i leczenie działań niepożądanych oraz leczenie wspomagające i poprawiające jakość życia chorych.

Słowa kluczowe: hormonoterapia uzupełniająca, rak piersi, receptory hormonalne, supresja jajników, tamoksyfen, inhibitory aromatazy

ABSTRACT

Adjuvant hormonal therapy should be incorporated in the radical treatment of breast cancer patients, if cancer cells are positive for hormonal receptors, what is observed in 60% of cases. Tamoxifen and/ or aromatase inhibitors are used in this indication, provided that patients treated with aromatase inhibitors are postmenopausal. Until early 2000s 5 years of tamoxifen was the standard adjuvant hormonal therapy. It reduced relative risk of relapse by 40% and relative risk of death by 32%. The ATAC and the BIG-98 clinical trials revealed that treatment with aromatase inhibitor was more effective than tamoxifen in postmenopausal patients. Therefore aromatase inhibitors became the first-choice adjuvant hormonal therapy in this group of patients.

In patients with higher risk of relapse prolonged hormonal therapy or combination of hormonal agent with ovarian suppression can be of value. The ATLAS and the aTTom trials showed that 10 years of tamoxifen is more effective

tive than 5 years. Moreover, prolonged hormonal therapy with aromatase inhibitor used at least for a part of this period increases disease-free survival, breast cancer specific survival and decreases risk of second breast cancer. According to the SOFT and the TEXT trials combination of tamoxifen or exemestane with ovarian suppression in premenopausal women increases rate of surviving 8 years free from disease comparing with 5 years of tamoxifen. In the paper we discuss mechanisms of action of agents used in adjuvant hormonal therapy, how it should be planned, when it should be started, how to manage its toxicity and supportive treatment that may improve quality of life.

Key words: adjuvant hormonal therapy, breast cancer, hormonal receptors, ovarian suppression, tamoxifen, aromatase inhibitors

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 354-373

Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych u kobiet na świecie [1]. W Polsce pod względem częstości śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych ustępuje rakowi płuca [2]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku w naszym kraju wystąpiło 18 869 nowych zachorowań (standaryzowany współczynnik zachorowalności 72,54/100 000) oraz 6895 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności 21,70/100 000) spowodowanych rakiem piersi wśród kobiet [2].

U ponad 90% chorych, u których rozpoznaje się raka piersi, nowotwór jest miejscowo lub regionalnie zaawansowany, co stwarza możliwość leczenia radykalnego obejmującego zabieg chirurgiczny i z reguły leczenie okołoperacyjne [3]. W ramach standardowej diagnostyki patomorfologicznej materiału z guza poza określeniem typu histologicznego nowotworu, stopnia złośliwości, zaawansowania ocenia się także ekspresję receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*), progesteronowych (PgR, *progesteron receptor*), stanu receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal receptor type 2*) i wskaźnik proliferacji Ki67 [4, 5]. Ekspresja wymienionych receptorów ma wartość prognostyczną i predykcyjną dla ukierunkowanego leczenia systemowego. Oceniony immunohistochemicznie (IHC, *immunohistochemistry*) fenotyp nowotworu, na który składa się ekspresja wspomnianych białek, jest uznawany za surogat podtypu biologicznego raka piersi, który oryginalnie ustalono na podstawie cech molekularnych (analizy z wykorzystaniem mikromacierzy DNA). Wyróżnia się następujące podtypy raka piersi: luminalny A [ER(+), PgR > 20%, HER2(-), mała wartość Ki67], luminalny B [ER(+), PgR < 20% i/lub duża wartość Ki67, HER2(-)], luminalny B HER2-dodatni [ER(+), każda wartość PgR, każda wartość Ki67, HER2(+)], nieluminalny HER2-dodatni [ER(-), PgR(-), każda wartość Ki67, HER2(+)], potrójnie ujemny [ER(-), PgR(-), każda wartość Ki67, HER2(-)] [4].

Większość (> 60%) rozpoznanych *de novo* raków piersi wykazuje ekspresję receptorów hormonalnych (podtypy luminalne) i wówczas istnieją wskazania do

hormonoterapii uzupełniającej [6]. W pracy przedstawiono podstawy teoretyczne oraz praktyczne wytyczne stosowania hormonoterapii będącej elementem radykalnego leczenia raka piersi.

U których chorych powinno się stosować hormonoterapię uzupełniającą?

Ekspresję ER i PgR ocenia się metodą IHC w materiale tkankowym utrwalonego w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. W wyjątkowych sytuacjach, jeżeli nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego, ekspresję receptorów można ocenić w materiale cytologicznym utrwalonego w alkoholu, ale z reguły nie dotyczy to chorych leczonych radykalnie. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ekspresję receptorów hormonalnych należy oceniać za pomocą skali Allreda uwzględniającej odsetek wybarwionych jąder komórek nowotworowych (PS, *positive score*) w zakresie 0-5 oraz siłę wybarwienia (IS, *intensity score*) w zakresie 0-3. Po zsumowaniu tych parametrów otrzymuje się wartość całkowitą (TS, *total score*), wynoszącą 0-8 [7]. Niemniej w praktyce, oceniając wskazania do hormonoterapii, często bierze się pod uwagę odsetek wybarwionych jąder komórkowych i za wynik dodatni uznaje się każdy pozytywny odczyn w $\geq 1\%$ komórek raka [8].

Zależność między korzyścią wynikającą ze stosowania tamoksyfenu przez 5 lat w leczeniu uzupełniającym a ekspresją receptorów hormonalnych wykazuje metaanaliza EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), opublikowana w 2011 roku [9]. Analizą objęto indywidualne dane chorych włączonych do 20 badań klinicznych, których wyniki opublikowano w latach 1987-2010. W analizowanych badaniach ekspresję receptorów hormonalnych — podawaną w femtomolach białka receptorowego na miligram białka cytozolowego [fmol/mg] — oceniano za pomocą testu biochemicznego (LBAS, *biochemical ligand-binding assays*), który w połowie lat 90. ubiegłego wieku zaczął być zastępowany przez metodę IHC. Wartość mniejszą niż 10 fmol/mg uznawano za negatywną (tzn. brak ekspresji receptorów hormonalnych) [10]. Po 15 latach obserwacji zaobserwo-

wano, że u chorych z ekspresją ER stosowanie tamoksyfenu przez 5 lat w porównaniu z brakiem hormonoterapii umożliwiło zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 39% [zysk bezwzględny 13 punktów procentowych (p.p.)], a zgonu — o 30% (zysk bezwzględny 9 p.p.). Korzyść z leczenia hormonalnego odnotowano także u chorych z małą ekspresją ER (10–19 fmol/mg). W całej grupie chorych z cechą ER(+) korzyść z hormonoterapii występowała niezależnie od stanu PgR, zajęcia węzłów chłonnych, wieku chorych i stosowania chemioterapii. Z kolei u chorych z guzami ER(–) (< 10 fmol/mg) nie stwierdzono korzyści z hormonoterapii.

Niemniej stopień ekspresji ER wiąże się ze zróżnicowaniem korzyści z leczenia i w przypadku małej ekspresji korzyść ta jest dyskusyjna. Yi i wsp. objęli retrospektywną analizą 9639 chorych — u 80,5% ekspresja ER wynosiła $\geq 10\%$, u 2,6% 1–9%, a u 16,9% < 1% [ER(–)]. Chore z ekspresją ER w zakresie 1–9% były młodsze, nowotwór był u nich bardziej zaawansowany i cechowały się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z ekspresją ER $\geq 10\%$. Z kolei odsetki przeżyć 5-letnich nie różniły się istotnie między chorymi z ekspresją ER 1–9% i chorymi z cechą ER(–). Wśród chorych, które otrzymały hormonoterapię uzupełniającą, odnotowano istotnie krótsze przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite w przypadku ekspresji ER 1–9% [11]. Z kolei Chen i wsp. przeprowadzili metaanalizę, która wykazała, że chore na wczesnego raka piersi z ekspresją ER 1–9% charakteryzują się lepszym rokowaniem niż chore z cechą ER(–), ale nie odnoszą istotnej korzyści z leczenia hormonalnego [12]. Chociaż wartość hormonoterapii uzupełniającej u chorych z ekspresją ER 1–9% jest kwestionowana, obecnie zaleca się u nich takie leczenie ze względu na potencjalną korzyść przy względnie małej toksyczności.

Kiedy należy włączyć hormonoterapię uzupełniającą?

Uzupełniające leczenie hormonalne rozpoczyna się zwykle w ciągu 2–4 tygodni po operacji, jeśli nie stosuje się chemioterapii uzupełniającej, albo po jej zakończeniu, jeśli jest stosowana. Takie postępowanie wynika z założeń przyjętych w badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność leczenia uzupełniającego, aczkolwiek optymalny moment włączenia hormonoterapii uzupełniającej nie został dokładnie określony. Istnieją teorie sugerujące inne możliwe momenty włączenia hormonoterapii, brakuje jednak opartych na faktach danych potwierdzających ich słuszność.

Jedna ze wspomnianych mówi, że zabieg polegający na usunięciu guza pierwotnego może naruszyć homeostazę nowotwór–gospodarz, aktywować uśpione komórki nowotworowe i przyspieszyć wzrost ewentual-

nych współistniejących przerzutów odległych. Zjawisko to zaobserwowano u chorych z guzami narządowymi o różnej histologii, także u chorych na raka piersi. U tych ostatnich z rozpoznaniem raka z cechą HER2(+) wykazano nasiloną proliferację komórek nowotworowych w guzach resztkowych po nieradykalnym zabiegu pierwotnym przeprowadzonym w ciągu ostatnich 48 dni [13]. Płyn pochodzący z drenażu rany po wtórnym zabiegu operacyjnym oraz pooperacyjne próbki surowicy chorych stymulowały wzrost HER2-dodatnich komórek raka piersi *in vitro*. Przypuszcza się, że guz pierwotny i jego mikrośrodowisko mogą być źródłem substancji antyangiogennych hamujących wzrost potencjalnych przerzutów, a zabieg chirurgiczny narusza tę równowagę. Wu i wsp. wykazali lokalne zwiększenie stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i zmniejszenie stężenia endostatyny w płynie z drenażu łoży po operacji w obrębie piersi (z powodu nowotworu złośliwego lub choroby nienowotworowej), choć nie odnotowali takich zmian w surowicy chorych [14].

Tamoksyfen teoretycznie zatrzymuje cykl komórkowy komórek nowotworowych w fazach G0/G1 i G2/M. Ponadto lek wchodzi w interakcję z fibroblastami podścieliska guzów piersi, aktywuje wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, *transforming growth factor $\beta 1$*), który z kolei hamuje cykl komórkowy komórek epitelialnych [15]. Dlatego też istnieją teorie sugerujące, że hormonoterapię należy rozpocząć jak najszybciej po zabiegu chirurgicznym i uzyskaniu rozpoznania, a nawet już po wszczęciu diagnostyki raka piersi, jeszcze przed zabiegiem. Nie ma jednak, jak wspomniano wcześniej, wiarygodnych danych klinicznych potwierdzających te założenia. Co więcej, u chorych na raka piersi z cechą ER(+) mogą istnieć wskazania do chemioterapii, leczenia trastuzumabem lub radioterapii. Powstaje wtedy pytanie o najlepszą kolejność stosowania różnych metod leczniczych. Jak wspomniano, działanie tamoksyfenu polegające na hamowaniu cyklu komórkowego w fazach G0/G1 może zmniejszać wrażliwość komórek raka na chemioterapię i radioterapię, a w fazie G2/M może zmniejszać chemiowrażliwość, ale zwiększać radiowrażliwość. Istnieją zatem teoretyczne przesłanki ku temu, by nie łączyć hormonoterapii i chemioterapii ze względu na możliwe działanie antagonistyczne.

Dane z praktyki klinicznej są sprzeczne. Jednym z celów badania SWOG-8814 (INT-0100) było porównanie skuteczności chemioterapii według schematu CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl) stosowanej sekwencyjnie lub jednocześnie z tamoksyfenem. Wykazano niewielką, choć nieistotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia sekwencyjnego w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) — iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) wyniósł 0,84 i był zmienny ($p = 0,061$) [16].

Nie było różnicy w toksyczności obu metod leczenia. Metaanaliza Poggio i wsp. [17] z 2017 roku — obejmująca badania, w których porównywano jednoczasowe lub sekwencyjne stosowanie chemioterapii uzupełniającej zawierającej antracyklinę lub schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) i tamoksyfenu — wykazała brak różnic w DFS i czasie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Z drugiej strony istnieją doniesienia, że jednoczasowe podawanie chemioterapii według schematu CMF z tamoksyfenem zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [18].

Informacje na temat kojarzenia chemioterapii z inhibitorem aromatazy znajdują się w nowszej metaanalizie Li i wsp., której autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w zakresie DFS i OS u chorych otrzymujących chemioterapię sekwencyjnie lub jednoczasowo z tamoksyfenem [odpowiednio — HR 1,01 przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*) 0,8497–1,199 i HR 0,9512 przy 95% CI 0,8053–1,125], chemioterapię sekwencyjnie lub jednoczasowo z tamoksyfenem i supresją jajników (odpowiednio — HR 0,9119; 95% CI 0,5666–1,49 i HR 1,065; 95% CI 0,6344–1,789) bądź chemioterapię sekwencyjnie lub jednoczasowo z IA i supresją jajników (odpowiednio — HR 1,032; 95% CI 0,6291–1,776 i HR 1,069; 95% CI 0,665–1,717) [19]. Odnotowano jedynie trend w kierunku większej skuteczności leczenia sekwencyjnego w porównaniu z jednoczasowym w zakresie DFS i OS, jednak w podgrupie chorych przed menopauzą zaobserwowano odwrotną tendencję.

Tej ostatniej grupie chorych uwagę poświęcili Regan i wsp., którzy przeanalizowali dane 1872 chorych przed menopauzą z ekspresją receptorów hormonalnych i cechą HER2(–) uczestniczących w badaniach III fazy TEXT i SOFT. Chore otrzymały chemioterapię, a następnie hormonoterapię tamoksyfenem lub eksemestanem, w obu przypadkach z supresją jajników przy zastosowaniu analogu gonadoliberyny — tryptoreliny. U części chorych supresję jajników rozpoczęto razem z chemioterapią, u pozostałych — po zakończonej chemioterapii. Autorzy w sposób nierandomizowany porównali czas przeżycia wolnego od raka piersi (BCFI, *breast cancer-free interval*) w zależności od rozpoczęcia chemioterapii i leczenia tryptoreliną jednoczasowo lub sekwencyjnie. Analiza miała charakter eksploracyjny, a BCFI zdefiniowano jako czas od upłynięcia roku od ostatniego cyklu chemioterapii do wystąpienia inwazyjnego nawrotu miejscowego, regionalnego lub odległego albo zachorowania na inwazyjnego raka drugiej piersi. Po około 5-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie BCFI u chorych otrzymujących chemioterapię jednoczasowo i sekwencyjnie z supresją jajników oraz w całej grupie objętej analizą i w podgrupie chorych w wieku poniżej 40 lat [20]. Z drugiej strony analiza Cochrane cytowana w dalszej

części pracy pokazała trend w kierunku poprawy czasu przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *recurrence-free survival*) i OS, który wynikał z dołączenia supresji jajników do chemioterapii.

Wykazano też, że supresja jajników podczas chemioterapii uzupełniającej u chorych przed menopauzą zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnej menopauzy indukowanej chemioterapią i zwiększa szanse na zachowanie płodności. Powyższy fakt udokumentowano w kilku badaniach, do których kwalifikowano chore na raka piersi z ekspresją i bez ekspresji receptorów hormonalnych. Jednoczasowe stosowanie analogu gonadoliberyny z chemioterapią nie pogorszyło rokowania [21].

Na tej podstawie zaleca się, by w przypadku stosowania chemioterapii hormonoterapię zacząć tuż po jej zakończeniu. Jeżeli u chorych przed menopauzą planowane jest zastosowanie analogu gonadoliberyny w ramach hormonoterapii uzupełniającej, to supresję jajników można rozpocząć razem z chemioterapią. Nie ma danych wskazujących, by pogarszało to rokowanie, może zaś zmniejszyć ryzyko przedwczesnej menopauzy i związanego z tym pogorszenia jakości życia.

Hormonoterapię należy stosować razem z trastuzumabem. Z badań oceniających takie skojarzenie leków w ramach terapii neoadiuwantowej [22] lub paliatywnej [23] wynika, że jest ono dobrze tolerowane i zwiększa skuteczność terapii.

Obecnie hormonoterapia stosowana jest także podczas radioterapii. Teoretycznie tamoksyfen poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego komórek nowotworowych w fazie G2/M może wykazywać działanie promieniouczulające. W badaniach klinicznych sprzed lat, w których tamoksyfen stosowano jednoczasowo z napromienianiem wiązką fotonów generowaną przez aparaty ze źródłem kobaltowym, odnotowano zwiększoną częstość zwłóknienia tkanek płuc i piersi w obszarach napromienianych [24]. W ciągu kolejnych lat techniki i dawki radioterapii znacząco się jednak zmieniły, co ogranicza praktyczne zastosowanie wniosków ze starych badań. W 2015 roku opublikowano badanie, które przeprowadzili Skyttä i wsp., obejmujące 60 chorych na raka piersi lewej leczonych inhibitorem aromatazy jednoczasowo lub sekwencyjnie z radioterapią uzupełniającą. Wykazano, że leczenie jednoczasowe wiązało się z istotnie bardziej nasilonymi zmianami funkcji skurczowej prawej komory serca i rozkurczowej lewej komory [25]. Wspomnianych obserwacji nie potwierdziły wyniki przeglądu systematycznego z 2018 roku, w którym analizowano 11 badań poświęconych zagadnieniu jednoczasowej lub sekwencyjnej hormonoterapii z użyciem tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy i radioterapii — w żadnym z badań nie odnotowano istotnych różnic w skuteczności i toksyczności różnych strategii leczenia, jednak ze względu na dużą heterogenność badanych populacji autorzy nie byli w stanie przeprowadzić metaanalizy [26].

Podobnie w przeglądzie badań opublikowanych w latach 1995–2015, którego dokonali Cecchini i wsp., nie zaobserwowano różnic pod względem przeżycia i innych wskaźników [27]. W pojedynczych pracach z odległych lat pojawiały się doniesienia o nielicznych przypadkach zwłóknienia płuc i tkanki podskórnej. U chorych napromieniowanych z użyciem przyspieszaczy liniowych nie ma potrzeby przerywania hormonoterapii na czas radioterapii. Według niektórych ekspertów wyjątkiem mogą być chore cechujące się zwiększoną wrażliwością na radioterapię, o charakterystycznym fenotypie (niebieskie oczy, rude włosy, piegi) lub ze współistniejącym stwardnieniem guzowatym (*tuberal sclerosis*) bądź skórą pergaminową (*xeroderma pigmentosum*) [24].

Jakie leki można stosować w ramach hormonoterapii uzupełniającej? Jaki jest ich mechanizm działania? Jakie działania niepożądane powodują?

Lekami zarejestrowanymi i refundowanymi w hormonoterapii uzupełniającej raka piersi są tamoksyfen oraz letrozol i anastrozol (niesteroidowe inhibitory aromatazy). Steroidowy inhibitor aromatazy — eksemestan — jest zarejestrowany w tym wskazaniu, ale w Polsce jak dotąd (lipiec 2021 roku) nie jest refundowany.

Tamoksyfen to selektywny modulator receptora estrogenowego. Receptory estrogenowe (i progesteronowe) są steroidowymi receptorami wewnątrzkomórkowymi należącymi do dużej rodziny receptorów jądrowych. Po związaniu ligandu zmieniają konformację i tworzą homodimery. Powstałe kompleksy hormon-receptor przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie wiążą DNA w specyficznych sekwencjach ERE (*estrogen response elements*). Sekwencje ERE zlokalizowane są w promotorach lub blisko nich, dzięki czemu aktywowane ligandem receptory estrogenowe regulują transkrypcję genów. Opisany mechanizm jest klasycznym bezpośrednim genomowym szlakiem sygnałowym receptorów estrogenowych. Istnieją również szlak pośredni oraz szybki błonowy szlak pozagenomowy. W pierwszym z wymienionych kompleksy hormon-receptor oddziałują na ekspresję genów pozbawionych regionów ERE poprzez interakcję z innymi czynnikami transkrypcyjnymi. W szlaku pozagenomowym pobudzone są błonowy receptor estrogenowy GPER1 (*G protein-coupled estrogen receptor 1*) oraz niektóre warianty receptorów estrogenowych ER α i ER β , co prowadzi do aktywacji kaskad sygnałowych często zawierających kinazy (np. MAPK), w konsekwencji do fosforylacji czynników transkrypcyjnych i regulacji ekspresji genów [28, 29].

Tamoksyfen i jego metabolity wiążą się kompetycyjnie z receptorami estrogenowymi, wykazując działanie antyestrogenowe w komórkach raka piersi oraz agoni-

styczne lub częściowo agonistyczne w endometrium, kośćcu i sercu [30].

Najważniejszym metabolitem tamoksyfenu — w dużym stopniu odpowiedzialnym za efekt terapeutyczny u ludzi — jest endoksyfen [31]. Powstaje on drogą dwóch podstawowych ścieżek metabolicznych. W obie ścieżki zaangażowany jest cytochrom P450, ale prowadzą one do wytworzenia różnych stężeń endoksyfenu. Główna ścieżka polega na przekształceniu tamoksyfenu przez CYP3A w N-desmetylotamoksyfen i następnie przez CYP2D6 — w wyniku licznych oksydacji — w 4-hydroksy-N-desmetylotamoksyfen, czyli endoksyfen. W ścieżce nieco mniej istotnej tamoksyfen początkowo ulega hydroksylacji między innymi przez CYP2D6 do 4-hydroksytamoksyfenu, metabolitu o udowodnionym potencjale terapeutycznym, a następnie N-demetylacji przez CYP3A do niewielkich ilości endoksyfenu [31].

Stężenie endoksyfenu we krwi zależy od efektywnego działania cytochromu P450, które jest uwarunkowane genotypem oraz wpływem jednocześnie stosowanych leków. Wykazano związek między genotypem CYP2D6 (wolny, pośredni, szybki metabolizer) lub stosowaniem leków hamujących metabolizm tamoksyfenu i ryzykiem nawrotu raka piersi u chorych otrzymujących lek po operacji [31]. Dlatego należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP2D6 u chorych przyjmujących tamoksyfen. Dla średnio silnych inhibitorów CYP2D6 w badaniach *in vivo* udokumentowano mniejszy wpływ na redukcję stężenia endoksyfenu albo taki wpływ jest spodziewany, ale jego praktyczne znaczenie u chorych przyjmujących tamoksyfen nie zostało wyjaśnione. W tabeli 1 wymieniono leki o znikomym, średnim i silnym wpływie na przemianę tamoksyfenu. Do opisanych interakcji dochodzi najczęściej, jeśli chora na raka piersi wymaga leczenia z powodu współistniejącej depresji lub nasilonych objawów naczynioruchowych związanych z rozpoczynającą się menopauzą, gdyż wiele preparatów stosowanych w leczeniu wymienionych stanów może wpływać na metabolizm tamoksyfenu.

Dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20 mg. Lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. U chorych leczonych tamoksyfenem obserwowano 2–3-krotnie zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej oraz zwiększoną częstość zmian patologicznych endometrium (hiperplazja endometrium, polipy, rak endometrium) i mięsaka macicy. U chorych przyjmujących lek przez 5 lat ryzyko wystąpienia raka endometrium w ciągu 15 lat wynosi 2–3%, a u chorych leczonych przez 10 lat — do 5%. Szacuje się, że jest ono 2–3-krotnie większe niż u chorych w tym samym wieku w populacji ogólnej (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*), przy czym ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu jest 10-krotnie mniejsze niż ryzyko zachorowania. Hormonoterapia prawdopodobnie zwiększa także ryzyko zachorowania na mięsaka macicy, jest ono jednak trudne do oszacowania, gdyż

Tabela 1. Preparaty o znikomym, średnim i silnym wpływie na przemianę tamoksyfenu

Znikomy wpływ na CYP2D6	Średnio silne inhibitory CYP2D6	Silne inhibitory CYP2D6 (należy unikać u chorych przyjmujących tamoksyfen)
wenlafaksyna, deswenlafaksyna, reboksetyna, escitalopram, mirtazapina, tioteksen, klozapina, risperidon, olanzapina, zyprazydon, kwetiapina, gabapentyna, loratydyna, cetyryzyna, chlorfeniramina, ranitydyna, efawirenz, newirapina, delawirdyna, nelfinawir, sakwinawir, indinawir, diltiazem	sertralina, citalopram, fluwoksamina, klomipramina, doksepina, dezypramina, imipramina, amitryptylina, nortryptylina, chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, amiodaron, nikardypina, werapamil, amlodypina, felodypina, nifedypina, rytonawir, halofantryna, chlorochina, cymetydyna, klemastyna, tripelenamina, prometazyna, hydroksyzyna, difenylpyralina, celekoksyb	paroksetyna, fluoksetyna, bupropion, duloksetyna, tiorydazyna, perfenazyna, pimozyd, kwinidyna, tiklopidyna, terfendyna, cynakalcet

u chorych leczonych tamoksyfenem i w populacji ogólnej jest to bardzo rzadki nowotwór. Dane wskazują, że zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium dotyczy raczej kobiet po menopauzie niż przed menopauzą. Dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju raka endometrium u tych chorych to bardziej zaawansowany wiek, dłuższe leczenie tamoksyfenem i wystąpienie krwawienia z dróg rodnych [32]. Szczególnie duże ryzyko rozwoju polipów i atypowej hiperplazji endometrium podczas leczenia tamoksyfenem dotyczy chorych, u których te patologie występowały już przed włączeniem hormonoterapii (odpowiednio — 18% wobec 13% i 12% wobec 1% w porównaniu z chorymi bez takiego wywiadu). U chorych po menopauzie zaleca się zatem ocenę ginekologiczną przed planowanym leczeniem tamoksyfenem w celu zidentyfikowania wymienionych czynników ryzyka wystąpienia powikłań. Lee i wsp. ocenili retrospektywnie dane 284 chorych przed menopauzą leczonych tamoksyfenem i poddanych biopsji endometrium. Polipy stwierdzono u 40% chorych, hiperplazję u 2,5%, a raka endometrium u 1,8% chorych [32]. Czynniki ryzyka raka endometrium u tych chorych były nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, zwiększona grubość endometrium i przebiecie chemioterapii z powodu raka piersi.

Zaleca się, aby chore rozpoczynające leczenie tamoksyfenem poinformować o możliwych powikłaniach i pouczyć o konieczności pilnego kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia patologicznego krwawienia z dróg rodnych, plamienia lub nasilonych upławów. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy przeprowadzić badania ginekologiczne i wszcząć diagnostykę w kierunku możliwych powikłań leczenia tamoksyfenem. U przyjmujących tamoksyfen chorych przed menopauzą bez objawów zaleca się rutynową kontrolę ginekologiczną, podczas gdy chore po menopauzie wymagają ścisłego monitorowania w kierunku ewentualnego wystąpienia hiperplazji i raka endometrium. Chore powinny być poddawane corocznemu badaniu ginekologicznemu, choć przezpochwowa ultrasonografia (USG) narządu rodne- go u chorych bez objawów nie jest rekomendowana ze

względu na nieakceptowalnie dużą liczbę wyników nieprawdźwie dodatnich, która, jak wskazują Love i wsp., sięga aż 46% wykonanych badań [33, 34]. W przypadku wystąpienia patologicznych zmian w endometrium należy wdrożyć właściwe leczenie, aczkolwiek stosowanie progestagenów u chorych na raka piersi nie jest zalecane. Według stanowiska ACOG w przypadku atypowej hiperplazji endometrium lub raka endometrium można rozważyć wykonanie histerektomii i kontynuację terapii tamoksyfenem, jeżeli chora jest zdeterminowana do utrzymania leczenia uzupełniającego [34]. Najczęściej jednak w razie konieczności kontynuacji hormonoterapii tamoksyfen zastępuje się inhibitorem aromatazy. Leki z tej grupy charakteryzują się większą skutecznością wobec raka piersi u chorych po menopauzie, wykazano także ich korzystny wpływ na ewentualne zmiany w endometrium wywołane przez tamoksyfen [35].

Chore przyjmujące tamoksyfen mogą także zgłaszać objawy wypadowe, zaburzenia miesiączkowania, bóle kostno-mięśniowe; ponadto odnotowano rzadkie przypadki zmian w rogówce, zaćmy i retinopatii oraz włókniaków macicy. Niemniej tamoksyfen charakteryzuje się również niewątpliwymi zaletami wynikającymi z agonistycznego działania wobec receptorów estrogenowych — ogranicza demineralizację kości i wpływa korzystnie na profil lipidowy.

Inhibitory aromatazy są zarejestrowane do leczenia chorych pomenopauzalnych. W Polsce anastrozol oraz letrozol wydawane są bezpłatnie chorym z wczesnym rakiem piersi w I i II linii hormonoterapii, eksemestan refundowany jest jedynie w II linii hormonoterapii. U chorych po menopauzie głównym źródłem estrogenów jest tkanka tłuszczowa. Powstają one drogą aromatyzacji nadnerczowych androgenów testosteronu oraz androstendionu, z którego wytwarzany jest główny estrogen okresu pomenopauzalnego (estron). Procesu aromatyzacji dokonuje kompleks enzymatyczny zwany aromatazą. Jedną z podjednostek kompleksu aromatazy stanowi oksydaza P-450, z której grupą hemową wiąże się inhibitory aromatazy, wybiórczo hamując wytwarza-

nie estradiolu i estronu. Z kolei steroidowy inhibitor aromatazy — eksemestan — strukturalnie zbliżony do androstendionu, dezaktywuje kompleks aromatazy przez nieodwracalne wiązanie z jej miejscem aktywnym [36]. Anastrozol stosuje się doustnie w dobowej dawce 1 mg, letrozol — 2,5 mg, eksemestan — 25 mg. Leki te są przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

Stosowanie inhibitorów aromatazy wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, do których należą suchość pochwy, uderzenia gorąca, zmniejszenie libido, ból stawów i mięśni [37–39]. Artralgia wynika z gwałtownego zmniejszenia stężenia estrogenów; nie wykazano, aby inhibitory aromatazy powodowały uszkodzenie struktur stawowych. Do czynników ryzyka jej wystąpienia należą przebyta chemioterapia (szczególnie z taksonidem) i przyjmowanie granulopoetyny (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), młodszy wiek i przebyte wcześniej choroby przebiegające z bólem stawów [40]. W ramach leczenia tego powikłania zaleca się modyfikację stylu życia (utrzymanie prawidłowej masy ciała, regularna aktywność fizyczna), fizykoterapię (masaż, terapia zajęciowa), suplementację wapnia, witaminy D, chondroityny i glukozaminy, a w razie konieczności stosowanie leków przeciwbólowych (niesteroidowe leki przeciwzapalne, słabe opioidy) w skojarzeniu z gabapentyną lub pregabaliną.

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych inhibitorów aromatazy jest zmniejszenie gęstości mineralnej kości, co może prowadzić do osteopenii, osteoporozy i złamań patologicznych. Zjawisko to jest tym bardziej niekorzystne, że nakłada się na fizjologiczne zmniejszenie gęstości kości u chorych w trakcie naturalnej menopauzy lub poddawanych farmakologicznej supresji jajników. Badania wskazują, że utrata gęstości kości sięga nawet 10–13% w ciągu 3 pierwszych lat supresji jajników [41]. U chorych w wieku poniżej 55 lat, 55–69 lat i co najmniej 70 lat bezwzględne zwiększenie ryzyka złamania kości podczas leczenia uzupełniającego inhibitorem aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem wynosi — odpowiednio — około 1 p.p., 2 p.p. i 4 p.p. [42].

W analizie retrospektywnej danych ze szwedzkich rejestrów medycznych Colzani i wsp. wykazali zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu złamań kości u chorych na raka piersi (bez określonego stopnia zaawansowania) w porównaniu z populacją ogólną (ryzyko 5-letnie 4,82%) oraz zwiększone ryzyko zgonu u chorych hospitalizowanych z powodu złamania kości i z rozpoznaniem raka piersi w porównaniu z chorymi na raka piersi bez złamań. W odniesieniu do populacji ogólnej ryzyko względne złamania jakiejkolwiek kości u kobiet chorych na raka piersi wynosiło 1,25, a kości biodrowej — 1,18. Ryzyko to malało wraz z upływem czasu od diagnozy, jednak pozostawało znamienne w ciągu pierwszych 10 lat. Większość hospitalizacji

dotyczyła chorych w wieku 61–74 lat. W podgrupie chorych poddanych hormonoterapii uzupełniającej ryzyko hospitalizacji w ciągu 5 lat od rozpoznania było największe w grupie osób otrzymujących inhibitory aromatazy i wynosiło 5,9% (względne ryzyko złamań kostnych w porównaniu z kobietami przyjmującymi tamoksyfen 1,48) [43]. W innym badaniu wykazano, że w trakcie 5-letniej uzupełniającej terapii inhibitorami aromatazy do złamania kości dochodzi aż u około 18% chorych [44]. W przypadku stosowania inhibitorów aromatazy do 10 lat ryzyko wzrasta o 2–3 p.p. w każdym roku wydłużonego leczenia [45].

W celu oceny 10-letniego ryzyka złamania kości można wykorzystać zatwierdzone przez Światową Organizację Zdrowia narzędzie FRAX, uwzględniające szereg czynników sprzyjających złamaniom (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>).

Biorąc pod uwagę większą śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych z powodu złamań kości oraz wysoki odsetek złamań wśród kobiet leczonych inhibitorami aromatazy, należy zachować ostrożność, włączając te leki u chorych z osteoporozą albo złamaniami patologicznymi w wywiadzie. Przed włączeniem inhibitorów aromatazy u chorej powinno się wykonać badanie gęstości kości. U chorych z grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy lub z osteopenią należy wdrożyć profilaktykę polegającą na zachowaniu właściwej aktywności fizycznej oraz suplementacji wapnia i witaminy D.

Wartość suplementacji witaminy D u chorych leczonych inhibitorami aromatazy ocenili w swoim badaniu Servitja i wsp. [46]. Autorzy zwracają uwagę na nierzadko występujący niedobór witaminy D w surowicy chorych na wczesnego raka piersi. Jedynie u 10% chorych włączonych do badania jej stężenie mieściło się w normie (30 ng/ml). Po zastosowaniu suplementacji witaminy D w dawce 800 j.m. dziennie z dodatkowym podaniem 16 000 j.m. raz na 2 tygodnie u połowy chorych z wyjściowym niedoborem stężenie witaminy D w surowicy osiągnęło lub przekroczyło 30 ng/ml. W tej ostatniej grupie kobiet zaobserwowano mniejszą utratę mineralnej gęstości kości oraz mniejsze bóle stawów [46].

U chorych z podwyższonym ryzykiem osteoporozy lub z osteopenią można dodatkowo rozważyć stosowanie bisfosfonianu [47]. Chore z osteoporozą wymagają jej właściwego leczenia.

W 2014 roku opublikowano metaanalizę sześciu badań z randomizacją, w których oceniano możliwość zmniejszenia działań niepożądanych [między innymi przez wpływ na gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*)] pod wpływem dodania bisfosfonianów do uzupełniającej hormonoterapii inhibitorami aromatazy. Oceny dokonywano w grupie chorych z wyjściowym deficytem oraz bez deficytu BMD. W trzech spośród ocenianych badań (E-ZO FAST, ZO FAST,

Z-FAST) porównywano leczenie kwasem zoledronowym rozpoczęte równocześnie z hormonoterapią z leczeniem dołączonym do trwającej hormonoterapii. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kwasu ryzedronowego lub ibandronowego z anastrozolem wobec anastrozolu z placebo. We wszystkich badaniach wykazano korzystny wpływ zastosowania bisfosfonianów na BMD [48]. Stosowanie kwasu zoledronowego należy rozpocząć wraz z hormonoterapią. Wczesne podanie kwasu zoledronowego wiąże się jednak z częstszym występowaniem bólów kostno-stawowych oraz mięśniowych [49].

W 2015 roku opublikowano wyniki metaanalizy podsumowującej dane pochodzące z 26 badań obejmujących łącznie 18 766 chorych w wieku przed-, około- i pomenopauzalnym, które wraz ze standardowym leczeniem uzupełniającym otrzymały dodatkowo bisfosfonian lub placebo [49]. Informacje dotyczące złamań kości uzyskano dla 71% chorych. Wykazano, że zastosowanie bisfosfonianu umożliwiło zmniejszenie ryzyka złamania o 15% [odsetki złamań — 6,3% chorych leczonych bisfosfonianem wobec 7,3% chorych w grupie kontrolnej; ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,85; $p = 0,02$], a największy zysk w tym zakresie odnotowano między 2. a 4. rokiem leczenia [49].

Korzyść z zastosowania bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym nie ogranicza się do wpływu na BMD. U chorych po menopauzie leki z tej grupy zmniejszają także ryzyko zgonu z powodu raka piersi i nawrotu pod postacią przerzutów (w tym kostnych), co wykazano w cytowanej wcześniej metaanalizie. Po 10 latach obserwacji wykazano, że zmniejszenie ryzyka nawrotu wynosi 14% (RR 0,86; $p = 0,002$), przy czym w przypadku nawrotu pod postacią przerzutów odległych — 18% (RR 0,82; $p = 0,0003$), w tym przerzutów do kości — 28% (RR 0,72; $p = 0,0002$). Bezwzględna korzyść po 10 latach wyniosła 2,2 p.p. Zysk w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu raka piersi wyniósł 18% (RR 0,82; $p = 0,002$), a bezwzględny zysk po 10 latach wyniósł 3,3 p.p. U wszystkich chorych otrzymujących bisfosfonian korzyść dotyczyła głównie ryzyka nawrotu pod postacią przerzutów odległych do kości (ryzyko w ciągu 10 lat 7,8% u chorych leczonych bisfosfonianem wobec 9,0% w grupie kontrolnej; RR 0,83; $p = 0,004$). Ryzyko wystąpienia przerzutów do kości było istotnie mniejsze w ciągu 4 pierwszych lat leczenia uzupełniającego. Korzyść zanikała po czasie dłuższym niż 5 lat [49].

Jednym z poważniejszych działań niepożądanych leczenia bisfosfonianem jest jąłowa martwica kości żuchwy. Ryzyko jego wystąpienia sięga 1% w przypadku terapii kłodronianem, ibandronianem lub kwasem zoledronowym stosowanym co 6 miesięcy i 2% u chorych leczonych zoledronianem w schemacie intensywnym (4 mg co 3–4 tygodnie).

Przedstawione dane odnoszą się nie tylko do chorych po menopauzie leczonych inhibitorami aromatazy, ale także do tych przyjmujących tamoksyfen oraz chorych przed menopauzą poddawanych farmakologicznej supresji jajników.

Jak oceniać stan menopauzalny chorych poddawanych hormonoterapii?

Tamoksyfen wykazuje aktywność przeciwnowotworową niezależnie od stanu menopauzalnego chorej. U chorych po menopauzie w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy. Przy wyborze hormonoterapii uzupełniającej konieczna jest wiedza o stanie menopauzalnym chorych.

Menopauzą nazywamy ostatnie krwawienie miesięczne, po którym w ciągu kolejnych 12 miesięcy miesiączka nie występuje i stan ten nie wynika z przyczyn patologicznych. W okresie tym dochodzi do powolnego wygasania czynności hormonalnej jajników. Pozostają one źródłem estradiolu (E2), utrzymującego się na poziomie kastracyjnym (średnio około 13 pg/ml), oraz testosteronu. Typowym dla menopauzy profilem hormonalnym jest stężenie folikulotropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) w surowicy powyżej 30 j/l oraz stężenie E2 poniżej 30 pg/ml. Iloraz stężeń FSH do lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) przekracza 1.

W przypadku konieczności stosowania inhibitora aromatazy u chorej przed menopauzą należy wywołać u niej sztuczną menopauzę przez zastosowanie farmakologicznej supresji jajników lub kastracji chirurgicznej. W przypadku farmakologicznie wywołanej menopauzy wartości FSH i LH różnią się od charakterystycznych dla kobiet w trakcie naturalnej menopauzy. Williams i wsp. oceniali stężenia FSH i LH oraz estradiolu i progesteronu w surowicy przedmenopauzalnych chorych na hormonozależnego raka piersi przed leczeniem w pierwszych dniach terapii gosereliną i następnie co tydzień. Goserelinę stosowano codziennie w dawce 500 μg albo 1000 μg lub co miesiąc w dawce 3,6 mg. Wszystkie formy terapii doprowadziły do uzyskania kastracyjnych stężeń estradiolu i progesteronu. Stężenia hormonów nie obniżyły się w sposób nagły, a ich wartości były skorelowane ze stężeniami gonadotropin. Wartości FSH i LH gwałtownie wzrastały w ciągu pierwszych 16 godzin od podania analogu gonadoliberyny (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*), następnie zaś obniżały się w trakcie kontynuacji leczenia do — odpowiednio — około 2–3 j/l i około 0,5–1 j/l w miarę uzyskiwania desensytyzacji receptorów przysadki. Podobne krzywe uzyskano dla estradiolu i progesteronu. Czas osiągnięcia kastracyjnych stężeń tych hormonów różnił się w zależności od fazy cyklu, w której rozpoczęto codzienną terapię gosereliną, i był dłuższy w przypadku fazy lutealnej

(2 miesiące leczenia) niż folikularnej (miesiąc leczenia). Podobny profil hormonalny uzyskano w trakcie leczenia analogiem LHRH w dawce 3,6 mg. U wszystkich chorych terapię tę rozpoczęto w fazie folikularnej cyklu. U większości chorych kastracyjne stężenia estradiolu i progesteronu osiągnięto w ciągu pierwszego miesiąca leczenia [50]. Zatem różnica między stężeniem hormonów w przypadku naturalnej menopauzy i menopauzy wywołanej farmakologicznie polega na — odpowiednio — wysokiej i niskiej wartości stężeń gonadotropin.

Jaka jest wartość hormonoterapii uzupełniającej trwającej 5 lat?

U chorych na hormonozależnego raka piersi istnieje ryzyko późnych nawrotów po leczeniu radykalnym [51]. Pan i wsp. w 2017 roku wskazali, że u chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym i 5-letniej hormonoterapii uzupełniającej stałe ryzyko nawrotu utrzymuje się w ciągu kolejnych 15 lat obserwacji [51]. Ryzyko to koreluje z wielkością guza pierwotnego, liczbą zajętych węzłów chłonnych oraz stopniem złośliwości histologicznej (np. u 22% chorych pT1-2N0 dochodzi do nawrotu w ciągu 20 lat po zabiegu, a 15% takich chorych umrze z powodu raka piersi w omawianym okresie). W związku z ryzykiem późnych nawrotów luminalnego raka piersi od czasu powstania koncepcji hormonoterapii uzupełniającej — czyli od ponad 40 lat — zmieniają się opinie i zalecenia dotyczące czasu trwania tej terapii. Pierwsze badania oceniające wartość leczenia uzupełniającego tamoksyfenem, które prowadzono w latach 70. ubiegłego wieku, wykazały korzyść z leczenia trwającego 1–2 lata w porównaniu z obserwacją. W latach 80. wykazano, że wydłużenie hormonoterapii do 5 lat przynosi chorym dalszą korzyść. Po opublikowaniu w 2013 roku wyników badania ATLAS, które jako jedno z wielu poświęcone było zagadnieniu wydłużenia hormonoterapii tamoksyfenem do 10 lat, wśród ekspertów rozgorzała dyskusja na temat optymalnej długości leczenia. W międzyczasie opublikowano wyniki dużych badań klinicznych wykazujących wartość inhibitorów aromatazy stosowanych w ramach leczenia uzupełniającego. Obecnie należy się zastanawiać nie tylko nad długością leczenia, ale również nad doбором leków hormonalnych.

Dodatkowo znana jest już wartość kojarzenia leków hormonalnych z lekami ukierunkowanymi molekularnie (inhibitory kinaz cyklozależnych) w ramach postępowania paliatywnego i w ciągu najbliższych lat można się spodziewać pytań o zasadność i możliwość stosowania takiego skojarzenia w leczeniu pooperacyjnym [52].

Przez wiele lat „złotym standardem” hormonoterapii uzupełniającej u przed- i pomenopauzalnych chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych pozostawało 5-letnie leczenie tamoksyfenem. Cytowana

metaanaliza *Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group* (EBCTCG) z 2005 roku wykazała, że w porównaniu z obserwacją 5-letnie leczenie u chorych z rakiem hormonozależnym zmniejsza względne ryzyko nawrotu o 40% i zgonu o 32%, co po 15 latach obserwacji przekłada się na bezwzględne korzyści wynoszące — odpowiednio — prawie 12 p.p. i 9 p.p. Korzyść z zastosowania tamoksyfenu w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu jest widoczna u chorych poddawanych chemioterapii uzupełniającej i nieotrzymujących chemioterapii (bezwzględny zysk w ciągu 5 lat — odpowiednio — 11 p.p. i 12 p.p.), w różnych grupach wiekowych (bezwzględny zysk u chorych < 50 lat — 10 p.p., ≥ 50 lat — 12 p.p.) oraz u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi i bez przerzutów (bezwzględny zysk — odpowiednio — 16 p.p. i 9 p.p.). Korzyść z trwającej 5 lat hormonoterapii uzupełniającej jest widoczna w ciągu 10 lat po operacji, później natomiast zanika. Dodatkowo w cytowanej pracy porównano korzyści wynikające z hormonoterapii uzupełniającej z użyciem tamoksyfenu o różnej długości stosowania. Wykazano, że hormonoterapia trwająca około 5 lat lub 2–4 lat wiąże się z większą korzyścią w zakresie ryzyka nawrotu i zgonu z powodu raka piersi niż leczenie trwające 1–2 lata. Z kolei leczenie 10-letnie jest korzystniejsze niż 5-letnie, ale nie u chorych z wolnymi węzłami chłonnymi. Korzyść ze stosowania tamoksyfenu jest podobna niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) chorych, co wykazano w badaniu obejmującym ponad 3000 chorych bez zajętych węzłów chłonnych [53].

Możliwości hormonoterapii uzupełniającej poszerzyły się po zarejestrowaniu inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym. W 2005 roku opublikowano wyniki badania III fazy z randomizacją ATAC, w którym porównywano 5-letnią hormonoterapię uzupełniającą anastrozolem z placebo lub skojarzeniem anastrozolu z tamoksyfenem wobec stosowania tamoksyfenu z placebo u 9366 pomenopauzalnych chorych na wczesnego raka piersi [54, 55]. W aktualizacji badania po 9 latach obserwacji u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść anastrozolu w zakresie DFS (HR 0,85; $p = 0,003$) oraz czasu do nawrotu (TTR, *time to recurrence*; HR 0,76; $p = 0,0001$). Połączenie anastrozolu z tamoksyfenem nie było skuteczniejsze od tamoksyfenu z placebo. Dodatkowo wykazano, że leczenie anastrozolem w porównaniu z tamoksyfenem zmniejszyło ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi (HR 0,60; $p = 0,004$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pod względem OS (HR 0,97; $p = 0,7$).

W cytowanym badaniu odnotowano mały odsetek chorych przedwcześnie rezygnujących z leczenia tamoksyfenem lub anastrozolem — obie metody są bezpieczne i dobrze tolerowane, a profil toksyczności nie odbiega od przedstawionego we wcześniejszej części artykułu.

W 2005 roku ukazały się wyniki badania III fazy z randomizacją BIG 1-98. Było to złożone badanie,

w którym porównywano leczenie uzupełniające letrozolem z terapią tamoksyfenem u pomenopauzalnych chorych na wczesnego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych. Chore przydzielono losowo do czterech ramion: I — 5-letnia monoterapia letrozolem, II — 5-letnia monoterapia tamoksyfenem, III — 2-letnie leczenie letrozolem i następnie 3-letnie tamoksyfenem, IV — 2-letnie leczenie tamoksyfenem i następnie 3-letnie letrozolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był DFS. Po 25 miesiącach obserwacji wykazano, że zastosowanie letrozolu w odniesieniu do tamoksyfenu wiąże się ze zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu o 19% (HR 0,81; $p = 0,003$), a w szczególności ryzyka nawrotu pod postacią przerzutów odległych (HR 0,73; $p = 0,001$). Żadna z sekwencyjnych metod leczenia nie okazała się lepsza od monoterapii letrozolem, co stwierdzono po 71 miesiącach obserwacji. Różnice między wskazanymi trzema grupami były nieistotne statystycznie.

W 2011 roku opublikowano aktualizację badania BIG 1-98. Po około 8-letniej obserwacji potwierdzono uzyskane wcześniej wyniki. Ponadto za pomocą estymatora uwzględniającego informacyjność cenzurowania (IPCW, *inverse probability of censoring weighted Cox model*) dokonano analizy OS w podgrupach poddawanych monoterapii letrozolem i tamoksyfenem, wykazując przewagę inhibitora aromatazy (HR = 0,82; 95% CI 0,70–0,95). Bezwzględna różnica w estymowanych 5-letnich odsetkach OS wyniosła 1,4 p.p. Ponownie różnice między monoterapią letrozolem i leczeniem sekwencyjnym były nieistotne statystycznie [56, 57]. Analizując działania niepożądane leków, oprócz typowych, opisanych wcześniej, w grupie leczonej letrozolem odnotowano większą częstość zdarzeń kardiologicznych w stopniach 3.–5., przy czym tylko część tych zdarzeń miała związek ze stwierdzoną hipercholesterolemią. Hipercholesterolemia występowała u 43% chorych leczonych letrozolem w porównaniu z 19% przyjmujących tamoksyfen. Funkcje poznawcze z kolei zdecydowanie częściej były zaburzone w grupie chorych leczonych tamoksyfenem.

Badanie BIG 1-98 dostarczyło także informacji — opublikowanych w 2015 roku — na temat skuteczności letrozolu w odniesieniu do tamoksyfenu w zależności od raka piersi — zrazikowego (LC, *lobular carcinoma*) lub przewodowego (DC, *ductal carcinoma*). Dodatkowo autorzy zwrócili uwagę na stopień proliferacji komórek nowotworowych, wyrażony wartością Ki67, i wśród raków zrazikowych oraz przewodowych wyróżnili surogaty podtypów luminalnego A [ER(+) i/lub PgR(+), HER2(–), Ki67 < 14%] i luminalnego B [ER(+) i/lub PgR(+), HER2(–), Ki67 ≥ 14%]. Do analizy włączono 2599 chorych z rozpoznaniem DC oraz 324 chore z LC. Wśród LC podtyp luminalny A stanowił 73,1%, a luminalny B — 26,9%, natomiast wśród DC — odpowiednio — 55,3% i 44,7%. Uzyskane wyniki przemawiają za

większą skutecznością letrozolu, zwłaszcza w przypadku raka zrazikowego. Odsetek 8-letnich DFS dla chorych na LC leczonych letrozolem wyniósł 82%, natomiast dla chorych na LC leczonych tamoksyfenem — 66% (HR 0,48; 95% CI 0,31–0,74). Wśród chorych z DC odsetki te wyniosły — odpowiednio — 82% i 75% (HR 0,80; 95% CI 0,68–0,94). Odsetek 8-letnich OS dla chorych na LC przyjmujących letrozol wyniósł 89%, a tamoksyfen — 74% (HR 0,40; 95% CI 0,23–0,69), wśród chorych z DC zaś — odpowiednio — 88% i 84% (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,89). Analiza podgrup uwzględniających surogaty podtypów molekularnych sugerowała większą skuteczność inhibitorów aromatazy w obu podtypach LC i u chorych na DC podobnego do luminalnego B, ale nie luminalnego A. Powyższa obserwacja zdaje się potwierdzać wniosek, że u chorych z dużą proliferacją nowotworu i większym ryzykiem nawrotu lepszą skuteczność wykazuje inhibitor aromatazy [56, 58].

Badania porównujące skuteczność inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu stosowanych przez 5 lat podsumowano w metaanalizie opublikowanej w 2015 roku, do której włączono 31 920 chorych po menopauzie. Po 10 latach od momentu włączenia hormonoterapii bezwzględna różnica w odsetkach nawrotów wyniosła 3,6 p.p. (19,1% wobec 22,5%; $p < 0,00001$), a różnica w odsetkach zgonów z powodu raka piersi — 2,1 p.p. (12,1% wobec 14,2%; $p = 0,009$) na korzyść inhibitorów aromatazy. U chorych otrzymujących tamoksyfen przez 2–3 lata, a następnie inhibitor aromatazy do lat 5 w porównaniu z trwającym 5 lat leczeniem inhibitorem aromatazy odnotowano nieco więcej nawrotów po 7 latach (różnica 0,7 p.p.), ale wyniki w zakresie OS i zgonu zależnego od raka piersi nie różniły się statystycznie. Ryzyko zachorowania na raka endometrium w ciągu 10 lat od rozpoczęcia leczenia było mniejsze u chorych przyjmujących inhibitor aromatazy (0,4% wobec 1,2%; *absolute difference* 0,8%, 95% CI 0,6–1,0; $p < 0,0001$; proporcjonalne obniżenie ryzyka raka endometrium w grupie IA — RR 0,33; 0,21–0,51), ale w tej grupie odnotowano większe ryzyko złamań w porównaniu z chorymi leczonymi tamoksyfenem (ryzyko 5-letnie 8,2% wobec 5,5%; RR 1,42). Umieralność z powodów innych niż rak piersi była podobna w obu grupach [59].

Należy wspomnieć o wpływie podwyższonego BMI na skuteczność hormonoterapii. Otyłość jest czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi i niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Wynika to z nadmiernej syntezy estrogenów w przerosniętej tkance tłuszczowej. Ma to szczególne znaczenie u chorych pomenopauzalnych leczonych inhibitorami aromatazy, u których aromatyzacja androgenów w tkance tłuszczowej stanowi główne źródło hormonów płciowych. Skuteczność inhibitorów aromatazy u otyłych kobiet otrzymujących hormonoterapię uzupełniającą z powodu wczesnego raka piersi oceniano między innymi w badaniach ATAC i BIG 1-98.

W całej populacji chorych włączonych do badania ATAC u chorych z BMI > 35 kg/m² odnotowano większe ryzyko nawrotu w porównaniu z kobietami z BMI < 23 kg/m² (HR 1,39; 95% CI 1,06–1,82) — dotyczyło to zarówno wszystkich pacjentek włączonych do badania, jak i grupy otrzymującej anastrozol (wartości HR wzrastały wraz ze wzrostem BMI), ale nie chorych leczonych tamoksyfenem. Inhibitor aromatazy pozostawał przy tym lepszą metodą leczenia od tamoksyfenu, mimo że skuteczność anastrozolu była nieznacznie mniejsza u chorych z otyłością [60].

Tej ostatniej zależności nie odnotowano w badaniu BIG 1-98. Wpływ otyłości na efektywność letrozolu oceniano jedynie w dwóch ramionach z monoterapią. U chorych z dużą wartością BMI nie stwierdzono mniejszej skuteczności letrozolu, który był wyraźnie lepszy od tamoksyfenu. Potwierdzono natomiast, że otyłość wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem oraz większym ryzykiem nawrotu [61].

Podsumowując, należy stwierdzić, że inhibitory aromatazy powinny stanowić pierwszy wybór w przypadku hormonoterapii uzupełniającej u chorych po menopauzie (w szczególności w LC), gdyż w porównaniu z tamoksyfenem umożliwiają wydłużenie DFS i — według niektórych danych — OS. U chorych z nadwagą i otyłością także odnotowano przewagę inhibitorów aromatazy, aczkolwiek lepszą opcją wydaje się u nich letrozol, gdyż wtórne analizy wyników badań klinicznych sugerują, że jego skuteczność nie zmniejsza się wraz ze zwiększeniem BMI.

Jakie znaczenia ma eskalacja hormonoterapii ponad okres 5-letni (wydłużona hormonoterapia)?

Hormonoterapia uzupełniająca trwająca 5 lat stała się standardem, a także punktem odniesienia w kolejnych badaniach klinicznych oceniających różne formy jej eskalacji. Koncepcja wydłużenia leczenia hormonalnego ponad 5 lat nie jest nowym zagadnieniem. Już pod koniec lat 90. ubiegłego wieku pojawiły się wyniki badań poświęconych temu tematowi. W tych „starych” badaniach leczenie eksperymentalne polegało na kontynuacji leczenia tamoksyfenem ponad standardowe 5 lat (E4181 — n = 193, SCOTTISH — n = 342, NSABP — B-14 n = 1172) [62–64]. Wyniki wymienionych badań nie były jednoznaczne, a liczba włączonych do nich chorych była mała, stąd większe zainteresowanie wydłużeniem hormonoterapii powróciło w 2013 roku, po przedstawieniu pozytywnych wyników dużych badań ATLAS i aTTom, do których włączono po prawie 7000 chorych. Wśród chorych w badaniu ATLAS 42% miało zajęte węzły chłonne i około 10% chorych było przed menopauzą. Pośród chorych z ekspresją ER uczestniczących

w badaniu ATLAS dzięki wydłużeniu hormonoterapii po 15 latach od operacji uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie względnego ryzyka zgonu z powodu raka piersi o 29%, nawrotu o 25% (bezwzględne zyski wyniosły — odpowiednio — 2,8 p.p. i 3,7 p.p.) i zgonu o 13% (p = 0,01). Po 2 latach trwania badania (tzn. 7 lat od rozpoznania) w grupie przydzielonej do wydłużonej hormonoterapii 84% chorych przyjmowało tamoksyfen, podczas gdy w grupie przydzielonej do obserwacji po 5-letnim leczeniu hormonoterapię kontynuowało jeszcze 4% chorych. W obu grupach odnotowano podobną umieralność z powodu zatorowości płucnej (0,2%), ale w grupie wydłużonej hormonoterapii odnotowano więcej zachorowań na raka endometrium (3,1% wobec 1,6%) i większą umieralność z tego powodu (0,4% wobec 0,2%) [65]. W badaniu aTTom także wykazano istotny wpływ wydłużonego leczenia na zmniejszenie ryzyka nawrotu i zgonu kosztem podobnych działań niepożądanych [66].

W międzyczasie opublikowano również wyniki badań, w których w ramach wydłużonej terapii po 5-letnim leczeniu tamoksyfenem stosowano inhibitor aromatazy, a później także wyniki badań, w których po 5 latach hormonoterapii z zastosowaniem tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy albo sekwencji obydwu leków wydłużono leczenie poprzez zastosowanie inhibitora aromatazy. Dostępne dane doprowadziły do uwzględnienia w zaktualizowanych w 2018 roku zaleceniach ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) możliwości wydłużenia uzupełniającego leczenia hormonalnego do 10 lat z zastosowaniem inhibitora aromatazy przez przynajmniej część tego okresu [67].

Opublikowane badania dotyczące wydłużonej hormonoterapii z zastosowaniem tylko tamoksyfenu lub skojarzenia tamoksyfenu i inhibitora aromatazy doczekały się podsumowań w systematycznych przeglądach i metaanalizach. Do prac autorstwa Li i wsp. oraz Ibrahima i wsp. włączono badania poświęcone różnym strategiom wydłużonej hormonoterapii (zarówno leczenie samym tamoksyfenem przez 10 lat, jak i sekwencyjne stosowanie tamoksyfenu i inhibitora aromatazy). Systematyczny przegląd Li i wsp., do którego włączono 12 badań (ponad 30 000 chorych), wykazał, że 10-letnia hormonoterapia w porównaniu z leczeniem 5-letnim umożliwia wydłużenie DFS (HR 0,84; 95% CI 0,73–0,97), ale nie OS. Korzyści w zakresie DFS odnotowano w podgrupach chorych leczonych według strategii tamoksyfen — 5 lat i inhibitor aromatazy — 5 lat oraz inhibitor aromatazy i/lub tamoksyfen — 5 lat i letrozol — 5 lat w porównaniu z hormonoterapią prowadzoną tylko przez 5 lat (HR — odpowiednio — 0,61 i 0,81). Autorzy nie odnotowali korzyści u chorych otrzymujących tamoksyfen przez 5 lat w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem przez 5 lat (HR 0,97; 95% CI 0,81–1,17) [67]. Wynikający z wydłużenia hormonoterapii zysk w zakresie DFS wykazano u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi,

chorych po menopauzie i chorych z cechami ER(+) i/lub PR(+) (HR — odpowiednio — 0,58, 0,70 i 0,80). Podobnie jak w cytowanej wyżej pracy, w metaanalizie Ibrahima i wsp. nie wykazano wpływu wydłużonej hormonoterapii na OS w porównaniu z leczeniem standardowym [69]. Wykazano natomiast korzystny wpływ tej strategii na wydłużenie DFS [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,87] i czasu przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS, *breast cancer-specific survival*) (OR 0,87) oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu (OR 0,76) i zachorowania na raka drugiej piersi (OR 0,74). W tej pracy także udokumentowano brak korzyści z wydłużonego leczenia polegającego na 10-letnim stosowaniu tamoksyfenu w porównaniu z leczeniem trwającym 5 lat w zakresie DFS, choć wykazano taką korzyść w zakresie BCSS (OR 0,88; 95% CI 0,80–0,97) [69]. Analiza podgrup wskazała, że wydłużona hormonoterapia może wywierać korzystny wpływ na ryzyko nawrotu u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi i u chorych z koekspresją obu receptorów hormonalnych oraz że korzyść nie zależy od wieku chorych (< 60 lat wobec ≥ 60 lat). Ponadto leczenie wydłużone zmniejszało raczej ryzyko nawrotów odległych niż miejscowych.

Warto zwrócić uwagę, że w obu metaanalizach nie wykazano korzyści z 10-letniego stosowania tamoksyfenu w porównaniu z leczeniem trwającym 5 lat. Może to wynikać z faktu, że oprócz badań ATLAS i aTTom włączono do nich dawne badania poświęcone temu zagadnieniu, w których nie wykazano korzyści z 10-letniego leczenia tamoksyfenem. Liczebność chorych w tych badaniach była mała. Przeprowadzone metaanalizy nie opierały się na danych indywidualnych chorych i wykazano istotną heterogeniczność powyższych badań dla wyliczonych OS i DFS.

Dla odmiany Qian i wsp. w swojej metaanalizie z 2020 roku uwzględnili tylko badania, w których w ramach przedłużonego leczenia stosowano inhibitory aromatazy po wcześniejszej 5-letniej hormonoterapii polegającej przynajmniej okresowo na podawaniu wyżej wymienionych leków (8 badań, 15 966 chorych). Wydłużona hormonoterapia umożliwiła istotną poprawę w zakresie DFS, zmniejszenie ryzyka nawrotu odległego i zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi [70]. Nie odnotowano wpływu leczenia wydłużonego na OS, ryzyko nawrotu miejscowego i ryzyko zgonu niezwiązanego z rakiem piersi. Po dokonaniu analizy podgrup wykazano, że większą korzyść z leczenia wydłużonego w zakresie DFS odniosły chore z guzem powyżej 2 cm, zajętymi węzłami chłonnymi i po przebytej chemioterapii uzupełniającej. Leczenie wydłużone wiązało się także z istotnie większą toksycznością pod postacią większego ryzyka wystąpienia bólu kości (RR 1,26; $p = 0,003$), złamań kości (RR 1,59; $p = 0,002$), osteoporozy (RR 1,53; $p = 0,005$), bólu mięśni (RR 1,26; $p = 0,02$) [70]. Chore zakwalifikowane do wydłużonej hormonoterapii istotnie częściej przerywały leczenie z powodu działań niepożądanych (RR 1,51; $p = 0,0009$). Dodatkowo we-

dług publikacji Zhao i wsp. wydłużona hormonoterapia z zastosowaniem inhibitorów aromatazy wiązała się również ze zwiększeniem ryzyka kardiotoxyczności (OR 1,19; $p < 0,05$) i bólów stawowych (OR 1,27; $p < 0,05$), z drugiej strony ze zmniejszeniem ryzyka krwawienia z dróg rodnych (OR 0,74; $p < 0,05$) [71].

Ważnym problemem związanym z długotrwałym leczeniem uzupełniającym trwającym 5 lub 10 lat jest nieprzestrzeganie przez chore zaleceń dotyczących przyjmowania leków, co często wynika z toksyczności leczenia. Odstawianie okresowo lub permanentnie przez chore uciążliwej hormonoterapii jest zjawiskiem częstym i dość dobrze zbadanym. Tylko 68% kobiet otrzymujących tamoksyfen i/lub inhibitor aromatazy z powodu raka piersi w ramach leczenia uzupełniającego przez 5 lat w pełni przestrzega zaleceń lekarskich, a 11% chorych całkowicie zaprzestaje leczenia [72]. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących hormonoterapii częściej obserwuje się u chorych młodszych, aktywnych zawodowo, doświadczających działań niepożądanych, odczuwających niedostateczne wsparcie emocjonalne ze strony najbliższego środowiska oraz szukających informacji o chorobie w internecie. Jeszcze gorzej przedstawia się przestrzeganie zaleceń co do przyjmowania inhibitorów aromatazy przez 5 lub 10 lat. Przez pierwszy rok hormonoterapii zaleceń przestrzega 80% chorych, przez 3 lata — 64%, przez 5 lat — 57%, a powyżej 5 lat — 49% [73]. Główną przyczyną rezygnacji chorych z przyjmowania inhibitorów aromatazy są działania niepożądane (szczególnie bóle kostno-mięśniowe). Dodatkowo brak przestrzegania zaleceń ma związek z późniejszym rozpoczęciem hormonoterapii, przebiegiem leczenia oszczędzającego, suplementacją wapnia, stosowaniem bisfosfonianów oraz przyjmowaniem leków z powodu chorób przewlekłych.

W związku z tym istotnego znaczenia nabierają wyniki opublikowanego w 2018 roku badania IDEAL, w którym postawiono pytanie o optymalny czas trwania hormonoterapii uzupełniającej. Włączono do niego ponad 1800 chorych po menopauzie z ekspresją ER i/lub PR, które przebyły dotychczas trwające 5 lat leczenie hormonalne (tamoksyfen — 12%, inhibitor aromatazy — 28%, sekwencja tamoksyfen i inhibitor aromatazy — 60%). U chorych występowało względnie duże ryzyko nawrotu raka piersi — u 68% stosowano chemioterapię uzupełniającą, tylko 25% nie miało przerzutów do węzłów chłonnych, a duży stopień złośliwości histologicznej odnotowano u 30%. Chore losowo przydzielano do dwóch ramion: dodatkowe 2,5 roku albo 5 lat hormonoterapii letrozolem. Nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do DFS, OS i okresu wolnego od przerzutów (DMFi, *distant metastasis-free interval*) [74]. Zaobserwowano jedynie trend w kierunku mniejszej liczby zachorowań na raka drugiej piersi u chorych przyjmujących letrozol przez kolejne 5 lat z porównaniu z wydłużeniem leczenia

o 2,5 roku. Spośród chorych, u których zaplanowano trwającą 2,5 roku hormonoterapię, 26% przedwcześnie zakończyło leczenie, podczas gdy w przypadku chorych mających otrzymywać letrozol przez 5 lat odsetek ten wyniósł 42%.

Z kolei do austriackiego badania ABCSG-16 włączono prawie 3500 chorych na raka piersi, ale z nieco mniejszym ryzykiem nawrotu niż w badaniu IDEAL (66% chorych miało wolne węzły chłonne, cecha G3 występowała u 19%, chemioterapię uzupełniającą zastosowano u 29%, a u 51% chorych w ramach pierwszych 5 lat hormonoterapii uzupełniającej stosowano tamoksyfen). Chore przydzielano do dwóch ramion kontynuacji hormonoterapii: 2- lub 5-letniego leczenia anastrozolem. W tym badaniu także nie odnotowano istotnych różnic w DFS, OS, czasie do wystąpienia wtórnego nowotworu i czasie do wystąpienia raka drugiej piersi, istotna różnica dotyczyła natomiast częstości występowania złamań kości na niekorzyść dłuższego leczenia (6% wobec 4%; HR 1,4; $p = 0,029$). Odsetki chorych, które przedwcześnie zrezygnowały z leczenia, wyniosły dla ramion z 2-letnią i 5-letnią wydłużoną hormonoterapią — odpowiednio — 19% i 34%.

Badanie III fazy SOLE wykazało z kolei, że stosowanie wydłużonego leczenia hormonalnego w sposób przerywany (letrozol w dawce 2,5 mg/d. przez 9 miesięcy i następnie 3 miesiące przerwy w latach 1.–4. i przez 12 miesięcy w 5. roku wydłużonego leczenia) charakteryzuje się skutecznością i toksycznością podobną do leczenia ciągłego [75].

Niestety nie ustalono czynników predykcyjnych dla wydłużonej hormonoterapii, których oznaczenie byłoby powszechnie dostępne w praktyce klinicznej. Dla przykładu wskaźnik BCI (*Breast Cancer Index*) pozwolił wyróżnić chore, które odniosły korzyść z wydłużonego leczenia letrozolem, ale obliczano go na podstawie oceny ekspresji wybranych genów w tkance guza [76]. Największą korzyść z leczenia wydłużonego wydają się odnosić chore z większym ryzykiem nawrotu, wynikającym z większego zaawansowania choroby, i z koekspresją ER i PR.

Podsumowując, można stwierdzić, że wydłużenie hormonoterapii polegające na stosowaniu inhibitora aromatazy przez kolejne 5 lat wpływa na poprawę DFS i BCSS, ale nie ma znaczenia dla wydłużenia OS. Dodatkowo zmniejsza ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi. Jakkolwiek obarczone istotnymi różnicami metaanalizy badań wskazują na brak korzyści ze stosowania tamoksyfenu przez 10 lat w porównaniu z jego stosowaniem przez 5 lat, to w największych badaniach klinicznych wykazano zysk w zakresie DFS i OS. Wydłużona hormonoterapia wiąże się z większą toksycznością, a odsetek chorych rezygnujących z leczenia wzrasta wraz z czasem jej trwania. Wydłużenie hormonoterapii po

wcześniejszym wyjaśnieniu potencjalnych korzyści można proponować chorym z większym ryzykiem nawrotu, które dobrze tolerują leczenie. Ważna jest dobra współpraca lekarza z pacjentką, a wydłużenie terapii nawet o 2 lata może być korzystne dla chorej.

Czy uzasadniona jest eskalacja hormonoterapii u chorych przed menopauzą?

U chorych przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym rozszerzenie leczenia hormonalnego ponad 5-letnie stosowanie tamoksyfenu może polegać — podobnie jak u chorych po menopauzie — na wydłużaniu hormonoterapii (w badaniu ATLAS przed menopauzą było 10% chorych — redukcja względnego ryzyka nawrotu o 19%), ale przede wszystkim na zoptymalizowaniu trwającego 5 lat leczenia poprzez skojarzenie tamoksyfenu z supresją jajników albo zastosowanie inhibitora aromatazy z jednoczesną supresją jajników. Tym ostatnim zagadnieniem poświęcono badania SOFT i TEXT oceniające wartość supresji jajników w skojarzeniu z tamoksyfenem lub eksemestanem.

Farmakologiczna supresja jajników z zastosowaniem analogów LHRH w hormonoterapii raka piersi nie jest nową koncepcją, jednak wyniki dotychczasowych badań nie były jednoznaczne. Podsumowano je w opublikowanej w 2007 roku metaanalizie obejmującej indywidualne dane prawie 12 000 chorych. Wykazano, że w porównaniu z obserwacją farmakologiczna supresja jajników (OFS, *ovarian function suppression*) w ramach leczenia uzupełniającego nie wpływa istotnie na zmniejszenie ryzyka nawrotu (HR 0,72; $p = 0,08$), zgonu po nawrocie (HR 0,82; $p = 0,49$) i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,77; $p = 0,11$) u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych [77]. Autorzy podkreślają jednak, że liczba chorych w tej podgrupie była względnie mała (338 osób). Skojarzenie tej metody z chemioterapią $\pm$ tamoksyfenem (2741 chorych) umożliwiło zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 12% ($p = 0,04$) i zgonu poprzedzonego nawrotem o 15% ($p = 0,04$), ale nie wpłynęło istotnie na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,86; $p = 0,07$) w porównaniu z leczeniem systemowym bez analogu LHRH. Co ciekawe, dodanie analogu LHRH do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią (2376 chorych) i do chemioterapii z tamoksyfenem w porównaniu z chemioterapią z tamoksyfenem (365 chorych) nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanych punktów końcowych. Podobnie dodanie OFS do tamoksyfenu (1013 chorych) nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie ryzyka nawrotu ($p = 0,20$) i zgonu poprzedzonego nawrotem ($p = 0,33$) w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem. Cytowana metaanaliza sugeruje też, że analogi

LHRH wykazują skuteczność podobną do chemioterapii (CMF — 66%, chemioterapia z antracykliną — 32%; nie stosowano taksoidów), jeśli obie opcje stosowane są jako jedyna metoda leczenia uzupełniającego u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (3184 osoby). Kiedy wzięto pod uwagę wiek chorych, okazało się, że u kobiet w wieku poniżej 40 lat dodanie OFS istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu (HR 0,75; $p = 0,01$), zgonu poprzedzonego nawrotem (HR 0,71; $p = 0,0,01$) i zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR 0,73; $p = 0,01$). Podobnych korzyści nie odnotowano u chorych w wieku co najmniej 40 lat [77]. Ponadto wykazano, że stosowanie OFS nie poprawia rokowania u chorych bez ekspresji lub z bardzo małą ekspresją receptorów hormonalnych (14% chorych), a wykorzystanie u nich analogu LHRH zamiast chemioterapii wiązało się wręcz z pogorszeniem rokowania. Niektóre wnioski z tej pracy stoją w sprzeczności z wynikami cytowanej wcześniej metaanalizy EBCTCG, w której wykazano, że ablacja (owariektomia lub radioterapia) bądź OFS u chorych przed 50. rokiem życia w porównaniu z brakiem leczenia uzupełniającego zmniejsza ryzyko nawrotu oraz zgonu spowodowanego rakiem piersi w ciągu 15 lat obserwacji o — odpowiednio — 4,3 p.p. ($p = 0,00001$) i 3,2 p.p. ($p = 0,004$) [78].

Wartości OFS w leczeniu uzupełniającym raka piersi poświęcono także analizę Cochrane z 2009 roku. Jej autorzy podkreślili, że brakowało im wiarygodnych danych, by mogli porównać skuteczność monoterapii analogiem LHRH z monoterapią tamoksyfemem, a dostępne wyniki badań sugerowały porównywalność tych metod w odniesieniu do RFS [79]. Podobnie niewielka liczba wiarygodnych danych utrudniała wówczas porównanie skojarzenia OFS i tamoksyfenu z monoterapią tamoksyfemem, aczkolwiek dostępne wyniki badań wskazywały, że skojarzenie jest korzystniejsze niż monoterapia analogiem LHRH lub stosowanie wyłącznej chemioterapii. Odnotowano także trend w kierunku poprawy RFS i OS dzięki zastosowaniu skojarzenia OFS i chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Autorzy analizy Cochrane zaznaczyli, że włączone do niej badania opublikowano kilka lat wcześniej i stosowana w tym czasie chemioterapia nie odzwierciedlała nowszych standardów, stąd uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością, a optymalny czas trwania OFS nie jest znany [79].

Wiedza dotycząca zastosowania OFS w leczeniu uzupełniającym została znacznie uporządkowana i uzupełniona dzięki wynikom wspomnianych wyżej badań SOFT i TEXT. Celem badania SOFT była ocena wartości OFS dodanej do hormonoterapii tamoksyfemem lub eksemestanem w porównaniu z hormonoterapią tamoksyfemem przez 5 lat. Do badania włączono chore w wieku przedmenopauzalnym poddane radykalnemu leczeniu miejscowemu i regionalnemu z ekspresją re-

ceptorów hormonalnych w komórkach guza ($ER \geq 10\%$ i/lub $PgR \geq 10\%$). W przypadku stosowania chemioterapii uzupełniającej chore włączono do badania w ciągu 8 miesięcy od jej zakończenia, jeśli nie wystąpiła u nich menopauza. Przydzielano je do trzech ramion w stosunku 1:1:1 — tamoksyfen lub tamoksyfen z OFS, lub eksemestan z OFS przez 5 lat. Dopuszczalne formy OFS polegały na zastosowaniu analogu gonadoliberyny (tryptorelina co 4 tygodnie przez 5 lat), obustronnej owarietomii lub obustronnej radioterapii na obszar jajników, w zależności od preferencji chorej. U chorych, u których zastosowano analog LHRH, istniała możliwość zmiany formy OFS w każdej chwili trwania badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był DFS [80].

Do badania TEXT włączono chore o podobnej charakterystyce, przydzielając je do dwóch ramion: tamoksyfen z OFS lub eksemestan z OFS przez 5 lat. U wszystkich chorych OFS polegała początkowo na zastosowaniu analogu LHRH, ale po 6 miesiącach możliwa była zmiana formy supresji jajników na kastrację chirurgiczną lub napromienianie. W badaniu TEXT randomizacji dokonano po zabiegu chirurgicznym przed ewentualną chemioterapią, która była rozpoczynana razem z podawaniem OFS. Pierwszorzędowy punkt końcowy także stanowił DFS, a skuteczność leczenia inhibitorem aromatazy z OFS porównano ze skutecznością tamoksyfenu z OFS we wspólnej analizie wyników badania TEXT i dwóch odpowiednich ramion badania SOFT.

Pierwsze wyniki badania SOFT opublikowano po 67 miesiącach obserwacji. Wykazano, że dodanie OFS do tamoksyfenu nie wiązało się z dodatkową korzyścią w całej grupie chorych włączonych do badania [81]. Jednak u chorych z większym ryzykiem nawrotu, które w związku z tym wymagały uzupełniającej chemioterapii, dodanie OFS do hormonoterapii wiązało się z tendencją do zmniejszenia ryzyka nawrotu [5-letni DFS wynosił dla OFS z tamoksyfemem 82,5%, dla samego tamoksyfenu — 78% (HR 0,78; 95% CI 0,60–1,02), a dla OFS z eksemestanem 86% (HR 0,65; 95% CI 0,49–0,87)]. Jeszcze większy zysk z dodania OFS do hormonoterapii wydają się odnosić chore, które w momencie włączenia do badania miały mniej niż 35 lat (w obu badaniach podgrupy takich chorych stanowiły po około 9% ogółu) [82]. Z kolei pierwsza wspólna analiza danych z SOFT i TEXT, dokonana po 68 miesiącach obserwacji, wykazała większą korzyść z zastosowania eksemestan z OFS w porównaniu z tamoksyfemem z OFS w zakresie DFS (po 5 latach 91% wobec 87,3%; HR 0,72; $p < 0,001$) oraz BCFS (93% wobec 89%; HR 0,66; $p < 0,001$), przy czym nie uwzględniono zgonów niezwiązanych z rakiem piersi [83]. Wyniki te potwierdziła kolejna analiza danych z obu badań, do której włączono tylko chore bez nadmiernej ekspresji HER2 [84]. Dodatkowo zasugerowano, że szczególne korzyści w następ-

stwie leczenia z zastosowaniem eksemestanu i OFS w odniesieniu do tamoksyfenu z OFS lub monoterapii tamoksyfenem mogą dotyczyć chorych z podtypem luminalnym B zdefiniowanym jako: ekspresja ER, nieobecność nadmiernej ekspresji HER2, mała ekspresja PR i duża ekspresja Ki67 [85]. Uczestniczki obu badań poproszono o wypełnienie formularzy oceniających jakość życia podczas leczenia. Odnotowano niewielkie i podobne dla obu form hormonoterapii z OFS zmiany globalnych wskaźników jakości życia podczas całego czasu leczenia. Chore leczone tamoksyfenem z OFS częściej skarżyły się na uderzenia gorąca i zlewne poty w porównaniu z chorymi otrzymującymi eksemestan z OFS, jakkolwiek z czasem te dolegliwości się zmniejszały. Z kolei chore otrzymujące inhibitor aromatazy częściej uskarżały się na suchość pochwy, utratę libido, trudności w osiągnięciu satysfakcji seksualnej (wymienione zaburzenia utrzymywały się przez cały czas terapii) oraz ból mięśni i stawów, szczególnie dokuczliwy na początku terapii [86]. U chorych, które w momencie rozpoczęcia leczenia były w wieku młodszym niż 35 lat, na pogorszenie jakości życia w największym stopniu wpływały objawy naczynioruchowe (szczególnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii), a w dalszej kolejności objawy związane z pogorszeniem jakości życia intymnego, przy czym stopień nasilenia tych dolegliwości był podobny do raportowanego przez starsze uczestniczki badania [87]. Prawie 20% chorych poniżej 35 lat przedwcześnie odstąpiło od zaplanowanego leczenia hormonalnego.

Po 8 latach obserwacji opublikowano zaktualizowane wyniki obu badań. Wyniki badania SOFT pokazały, że obie formy hormonoterapii z wykorzystaniem supresji jajników zwiększają odsetek 8-letnich DFS w porównaniu z tamoksyfenem, a bezwzględny zysk wyniósł 4 p.p. (tamoksyfen z OFS wobec tamoksyfenu — 83% wobec 79%; HR 0,76) i 7 p.p. (eksemestan z OFS wobec tamoksyfenu — 86% wobec 79%; HR 0,65) [88]. Odsetki 8-letnich OS były podobne (tamoksyfen z OFS — 93,3%, tamoksyfen — 91,5%, eksemestan z OFS — 92,1%). Szczególną uwagę zwrócono na podgrupę chorych cechujących się większym ryzykiem nawrotu, które otrzymały chemioterapię uzupełniającą. Po 8 latach obserwacji u tych chorych odnotowano gorsze rokowanie, ale za to większą bezwzględną korzyść z zastosowania OFS (DFS po 8 latach: eksemestan z OFS — 80,4%, tamoksyfen z OFS — 76,7%, tamoksyfen — 71,4%). Podobnie wyglądały wyniki leczenia chorych, które w momencie włączenia do badania miały mniej niż 35 lat (eksemestan z OFS — 77,4%, tamoksyfen z OFS — 73%, tamoksyfen — 64,3%). Tylko u 12% chorych włączonych do obu badań stwierdzono nadmierną ekspresję HER2. W tej grupie odsetek DFS po 8 latach wyniósł 75,2% dla eksemestanu z OFS, 85,4% dla tamoksyfenu z OFS i 68,3% dla tamoksyfenu) [88].

Łączna analiza badań SOFT i TEXT wskazała, że po 8 latach odsetek chorych żyjących bez nawrotu wyniósł 87% dla skojarzenia eksemestanu z OFS i 83% dla tamoksyfenu z OFS. Całkowite przeżycie było podobne. Przedwczesne odstąpienie od zaplanowanego leczenia hormonalnego odnotowano — odpowiednio — u 23%, 19% i 24% chorych leczonych tamoksyfenem, tamoksyfenem z OFS i eksemestanem z OFS.

Badania SOFT i TEXT nie tylko stanowią źródło informacji na temat korzyści wynikających z zastosowania supresji jajników u chorych przed menopauzą, ale także oceniają wartość inhibitorów aromatazy. Warto zauważyć, że niedawno ogłoszono wyniki innego dużego badania poświęconego temu zagadnieniu. Do badania z randomizacją ABSCG-12 włączono 1803 przedmenopauzalne chore na wczesnego raka piersi (zaawansowanie w stopniach I i II) z ekspresją receptorów hormonalnych. Chore nie otrzymały chemioterapii uzupełniającej, a około 5% z nich było poddanych chemioterapii przedoperacyjnej. U wszystkich chorych zaplanowano trwającą 3 lata OFS z zastosowaniem gosereliny (3,6 mg co 28 dni). Pacjentki przydzielano do czterech ramion: anastrozol (1 mg/d.) albo tamoksyfen (20 mg/d.) z kwasem zoledronowym (4 mg co 6 miesięcy) lub bez kwasu zoledronowego. Po 62 miesiącach obserwacji odnotowano korzystny wpływ dodania kwasu zoledronowego do hormonoterapii na DFS (HR 0,68; $p = 0,009$) [89]. Wprawdzie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w DFS między chorymi leczonymi tamoksyfenem i anastrozolem (HR 1,08; $p = 0,591$), ale — co zaskakujące — leczenie anastrozolem wiązało się z większym ryzykiem zgonu (HR 1,75; $p = 0,02$). Po 94 miesiącach obserwacji różnica w DFS między chorymi leczonymi lub nieleczonymi bisfosfonianem nie była istotna statystycznie [90]. Różnica w OS na niekorzyść anastrozolu (HR 1,63; $p = 0,030$) się utrzymywała. Pomimo oczywistych różnic między cytowanym badaniem a badaniami TEXT i SOFT niepokojące wyniki dotyczące OS osób otrzymujących anastrozol nakazują ostrożność przy planowaniu hormonoterapii z wykorzystaniem inhibitora aromatazy u chorych przed menopauzą.

U chorych w młodym wieku uzupełniająca chemioterapia może wyindukować menopauzę. Wydawać by się mogło, że chore takie mogą być leczone inhibitorem aromatazy. Okazuje się jednak, że po pewnym czasie od zakończenia chemioterapii nawet u 27% chorych jajniki mogą odzyskać czynność hormonalną. Czas powrotu funkcji jajników po chemioterapii jest zróżnicowany — u połowy chorych następuje to w ciągu pierwszego roku po jej zakończeniu. U chorych otrzymujących inhibitor aromatazy szansa na powrót funkcji jajników jest większa. Z kolei u chorych przyjmujących analog LHRH istnieje ryzyko nieadekwatnej supresji jajników. Opisane zjawiska mogą negatywnie wpływać na skutecz-

ność hormonoterapii z zastosowaniem inhibitorów aromatazy, która jest skuteczna tylko wtedy, kiedy stężenie estrogenów pozostaje w zakresie pomenopauzalnym. Naprzeciw temu problemowi wyszli autorzy badania SOFT. U części uczestniczek poddanych OFS oceniano stężenie estradiolu wyjściowo oraz po 3, 6, 12, 18, 24, 36 i 48 miesiącach. Okazało się, że u co najmniej 17% chorych w ciągu pierwszego roku leczenia OFS lub jej trwania, supresja jajników była nieadekwatna, a stężenie estradiolu wyższe niż pomenopauzalne [91].

Podsumowując, można stwierdzić, że u chorych przed menopauzą z większym ryzykiem nawrotu raka piersi (chore ze wskazaniami do chemioterapii, z większym zaawansowaniem choroby, te, które zachorowały przed 35. rokiem życia) należy rozważyć zastosowanie OFS razem z 5-letnią hormonoterapią opartą na tamoksyfenie lub eksemestanie, co wydłuża DFS w porównaniu z tamoksyfenem. Leczenie analogiem LHRH można rozpocząć wraz z chemioterapią. Stosując inhibitor aromatazy u młodych chorych z menopauzą wywołaną przez chemioterapię lub leczenie analogiem LHRH, trzeba pamiętać o kontroli hormonalnej czynności jajników. „Sztuczna menopauza” połączona z hormonoterapią tamoksyfenem albo inhibitorami aromatazy wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, co powoduje rezygnację części chorych z leczenia, niemniej odsetek ten jest podobny jak w przypadku chorych leczonych tylko tamoksyfenem. Istotne znaczenie mają wyjaśnienie chorej potencjalnych korzyści wynikających z bardziej restrykcyjnej terapii, leczenie działań niepożądanych oraz dobra współpraca z chorą.

Jakie są nowe kierunki badań?

W ostatnich latach strategia paliatywnej hormonoterapii raka piersi została wzbogacona przez możliwość skojarzenia leków hormonalnych z inhibitorami kinaz cyklinozależnych 4/6 (CDH4/6, *cyclin-dependent kinase 4 and 6*). Leczenie skojarzone wydłużyło czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z samą hormonoterapią, a w niektórych wskazaniach uzyskano dodatkowo wydłużenie OS [92, 93]. Nie dziwi więc, że skuteczność nowych leków bada się także u chorych na wczesnego raka piersi. Badania oceniające inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią przedoperacyjną wykazały, że takie leczenie hamuje proliferację komórek nowotworowych skuteczniej niż hormonoterapia, a może być porównywalne do chemioterapii. Dodanie palbocyklibu do

standardowej hormonoterapii uzupełniającej niestety nie poprawiło rokowania chorych, co wykazano w badaniach Pallas (chore w II i III stopniu zaawansowania, palbocyklib stosowany przez 2 lata) [94] i Penelope B (pacjentki z chorobą resztkową po chemioterapii przedoperacyjnej, palbocyklib stosowany przez rok) [95]. Obiecujące są natomiast wstępne wyniki badania monarchE, do którego włączono chore z ekspresją receptorów hormonalnych z cechą HER2(–) po zabiegu radykalnym, z dużym ryzykiem nawrotu (≥ 4 zajęte węzły chłonne lub 1–3 zajętych węzłów i guz ≥ 5 cm, lub G3, lub Ki-67 $\geq 20\%$). Chore otrzymały standardową hormonoterapię bez abemacyklibu lub z abemacyklibem, który przyjmowały przez 2 lata. Po 2 latach obserwacji leczenie skojarzone istotnie zmniejszyło ryzyko choroby inwazyjnej w ciągu 2 lat (iDFS, *invasive disease-free survival*) — o prawie 4 p.p. (92,2% wobec 88,7%; HR 0,75; $p = 0,01$) [96]. Skojarzeniu rybocyklibu z hormonoterapią uzupełniającą poświęcone jest trwające obecnie badanie Natalee.

Podsumowanie

Zastosowanie 5-letniego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych zmniejsza względne ryzyko nawrotu o około 40% i względne ryzyko zgonu o około 30%. Korzyść z hormonoterapii można zwiększyć dzięki zastosowaniu inhibitorów aromatazy u chorych po menopauzie, wydłużeniu czasu jej trwania ponad 5 lat z sekwencyjnym stosowaniem leków z różnych grup albo ich skojarzeniu z OFS u chorych przed menopauzą. Te strategie eskalacji hormonoterapii uzupełniającej są szczególnie wartościowe i przynoszą większy zysk bezwzględny u chorych z większym ryzykiem nawrotu (większy rozmiar guza, zajęcie węzłów chłonnych, fenotyp luminalny B, wiek < 35 lat, konieczność stosowania uzupełniającej chemioterapii). Hormonoterapia uzupełniająca zmniejsza także ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi. W trakcie stosowania hormonoterapii uzupełniającej należy zachęcać chorą do aktywnego trybu życia, utrzymania należytej masy ciała, suplementacji wapnia i witaminy D — wymienione działania opóźniają utratę gęstości mineralnej kośćca związaną z leczeniem i wystąpieniem menopauzy. W uzasadnionych przypadkach mogą istnieć wskazania do zastosowania bisfosfonianów, które wpływają na metabolizm kostny oraz poprawiają rokowanie u chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie (tab. 2).

Tabela 2. Algorytm wyboru hormonoterapii uzupełniającej

Charakterystyka chorych	Proponowana hormonoterapia uzupełniająca
Po menopauzie Małe ryzyko nawrotu	TAM 5 lub IA 5 lub sekwencja 5 lat
Po menopauzie Duże ryzyko nawrotu (duży guz, N+, wskazanie do chemioterapii)	IA 5 lub TAM 10 lub sekwencja łącznie > 5 lat, maksymalnie 10 lat
Przed menopauzą Małe ryzyko nawrotu	TAM 5
Przed menopauzą Duże ryzyko nawrotu (duży guz, N+, wskazanie do chemioterapii, < 35. r.ż.)	OFS + HT TAM 10

HT — hormonoterapia; IA 5 — inhibitor aromatazy przez 5 lat; N+ — zajęte węzły chłonne; OFS (*ovarian function suppression*) — farmakologiczna supresja jajników; TAM 5 — tamoksyfen przez 5 lat; TAM 10 — tamoksyfen przez 10 lat

Konflikt interesów

Piotr Potemski — opłaty za wykłady od firm Pfizer, Astra Zeneca i Novartis.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today> (01.04.2021).
2. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (01.04.2021).
3. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; 30(10): 1674, doi: [10.1093/annonc/mdz189](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189), indexed in Pubmed: [31236598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236598/).
5. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67(4): 290–303, doi: [10.3322/caac.21393](https://doi.org/10.3322/caac.21393), indexed in Pubmed: [28294295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294295/).
6. Sohn YM, Han K, Seo M. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. Iran J Radiol. 2016; 13(4): e31386, doi: [10.5812/iranradiol.31386](https://doi.org/10.5812/iranradiol.31386), indexed in Pubmed: [27895868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895868/).
7. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. Breast Cancer. 2004; 11(3): 267–275, doi: [10.1007/BF02984548](https://doi.org/10.1007/BF02984548), indexed in Pubmed: [15550845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550845/).
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol. 2009; 20(8): 1319–1329, doi: [10.1093/annonc/mdp322](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322), indexed in Pubmed: [19535820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535820/).
9. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011; 378(9793): 771–784, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8), indexed in Pubmed: [21802721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802721/).
10. Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, et al. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. Curr Oncol. 2017; 24(2): e106–e114, doi: [10.3747/co.24.3238](https://doi.org/10.3747/co.24.3238), indexed in Pubmed: [28490933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490933/).
11. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol. 2014; 25(5): 1004–1011, doi: [10.1093/annonc/mdu053](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu053), indexed in Pubmed: [24562447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562447/).
12. Chen T, Zhang N, Moran MS, et al. Borderline ER-Positive Primary Breast Cancer Gains No Significant Survival Benefit From Endocrine Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Breast Cancer. 2018; 18(1): 1–8, doi: [10.1016/j.clbc.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.005), indexed in Pubmed: [28712925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712925/).
13. Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML, et al. Role of HER2 in wound-induced breast carcinoma proliferation. Lancet. 2003; 362(9383): 527–533, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14112-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14112-8), indexed in Pubmed: [12932384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932384/).
14. Wu FPK, Hoekman K, Meijer S, et al. VEGF and endostatin levels in wound fluid and plasma after breast surgery. Angiogenesis. 2003; 6(4): 255–257, doi: [10.1023/B:AGEN.0000029410.32264.b0](https://doi.org/10.1023/B:AGEN.0000029410.32264.b0), indexed in Pubmed: [15166493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166493/).
15. Malaker K. Rationalizing Optimal Timing for Adjuvant Hormone Therapy for Patients with Breast Cancer: Impact on Limited Resource Countries. International Journal of Clinical Medicine. 2016; 07(06): 419–432, doi: [10.4236/ijcm.2016.76044](https://doi.org/10.4236/ijcm.2016.76044).
16. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374(9707): 2055–2063, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61523-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61523-3), indexed in Pubmed: [20004966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004966/).
17. Poggio F, Ceppi M, Lambertini M, et al. Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2017; 33: 104–108, doi: [10.1016/j.breast.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.03.011), indexed in Pubmed: [28360014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360014/).
18. Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol. 1997; 15(6): 2302–2311, doi: [10.1200/JCO.1997.15.6.2302](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2302), indexed in Pubmed: [9196144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196144/).
19. Li T, Shan Z, Yu L, et al. Sequential versus concurrent use of chemotherapy and endocrine therapy in the adjuvant treatment of ER-positive breast cancer: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. J Clin Oncol. 2019; 37(15_suppl): e12040–e12040, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e12040](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e12040).

20. Regan MM, Walley BA, Francis PA, et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. *Ann Oncol.* 2017; 28(9): 2225–2232, doi: [10.1093/annonc/mdx285](#), indexed in Pubmed: [28911092](#).
21. Durrani S, Heena H. Controversies Regarding Ovarian Suppression and Infertility in Early Stage Breast Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 813–817, doi: [10.2147/CMAR.S231524](#), indexed in Pubmed: [32104064](#).
22. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1726–1731, doi: [10.1200/JCO.2012.44.8027](#), indexed in Pubmed: [23569315](#).
23. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33): 5529–5537, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6847](#), indexed in Pubmed: [19786670](#).
24. Malaker K. Rationalizing Optimal Timing for Adjuvant Hormone Therapy for Patients with Breast Cancer: Impact on Limited Resource Countries. *Int J Clin Med.* 2016; 07(06): 419–432, doi: [10.4236/ijcm.2016.76044](#).
25. Skyttä T, Tuohinen S, Virtanen V, et al. The concurrent use of aromatase inhibitors and radiotherapy induces echocardiographic changes in patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35(3): 1559–1566, indexed in Pubmed: [25750311](#).
26. McGee SF, Mazzaarello S, Caudrelier JM, et al. Optimal sequence of adjuvant endocrine and radiation therapy in early-stage breast cancer - A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018; 69: 132–142, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.06.015](#), indexed in Pubmed: [30014951](#).
27. Cecchini MJ, Yu E, Yaremko BP, et al. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus.* 2015; 7(10): e364, doi: [10.7759/cureus.364](#), indexed in Pubmed: [26623219](#).
28. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019; 116: 135–170, doi: [10.1016/bs.apcsb.2019.01.001](#), indexed in Pubmed: [31036290](#).
29. Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, et al. The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb).* 2014; 24(3): 329–342, doi: [10.11613/BM.2014.035](#), indexed in Pubmed: [25351351](#).
30. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018; 186: 1–24, doi: [10.1016/j.pharmthera.2017.12.012](#), indexed in Pubmed: [29289555](#).
31. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol.* 2010; 28(16): 2768–2776, doi: [10.1200/JCO.2009.23.8931](#), indexed in Pubmed: [20439629](#).
32. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.* 2020; 61(4): 317–322, doi: [10.3349/ymj.2020.61.4.317](#), indexed in Pubmed: [32233174](#).
33. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7): 2050–2054, doi: [10.1200/JCO.1999.17.7.2050](#), indexed in Pubmed: [10561257](#).
34. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(6): 1475–1478, doi: [10.1097/00006250-200606000-00057](#), indexed in Pubmed: [16738185](#).
35. LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, et al. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Oncol Lett.* 2013; 5(4): 1305–1310, doi: [10.3892/ol.2013.1156](#), indexed in Pubmed: [23599784](#).
36. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30(4 Suppl 14): 3–11, doi: [10.1016/s0093-7754\(03\)00302-6](#), indexed in Pubmed: [14513432](#).
37. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](#), indexed in Pubmed: [24881463](#).
38. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45–53, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70385-6](#), indexed in Pubmed: [18083636](#).
39. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, et al. International Breast Cancer Study Group and BIG 1-98 Collaborative Group. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(3): 209, doi: [10.1186/bcr2837](#), indexed in Pubmed: [21635709](#).
40. Younus J, Klugman L. Management of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Curr Oncol.* 2010; 17(1): 87–90, doi: [10.3747/co.v17i1.474](#), indexed in Pubmed: [20179809](#).
41. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 379–390, doi: [10.1093/annonc/mdv617](#), indexed in Pubmed: [26681681](#).
42. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)61074-1](#).
43. Colzani E, Clements M, Johansson ALV, et al. Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study. *Br J Cancer.* 2016; 115(11): 1400–1407, doi: [10.1038/bjc.2016.314](#), indexed in Pubmed: [27701383](#).
44. Schmidt N, Jacob L, Coleman R, et al. The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 155(1): 151–157, doi: [10.1007/s10549-015-3661-3](#), indexed in Pubmed: [26687384](#).
45. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017; 7: 1–12, doi: [10.1016/j.jbo.2017.03.001](#), indexed in Pubmed: [28413771](#).
46. Seritija S, Martos T, Rodriguez Sanz M, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol.* 2015; 7(5): 291–296, doi: [10.1177/1758834015598536](#), indexed in Pubmed: [26327926](#).
47. Morris GJ, Mitchell EP. Bisphosphonate therapy for women with breast cancer and at high risk for osteoporosis. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99(1): 35–45.
48. Anagha PP, Sen S. The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol.* 2014; 2014: 625060, doi: [10.1155/2014/625060](#), indexed in Pubmed: [24795759](#).
49. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60908-4](#).
50. Williams MR, Walker KJ, Turkes A, et al. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, Zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 1986; 53(5): 629–636, doi: [10.1038/bjc.1986.106](#), indexed in Pubmed: [2941044](#).
51. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1836–1846, doi: [10.1056/NEJMoa1701830](#), indexed in Pubmed: [29117498](#).
52. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies. *Breast Cancer.* 2018; 25(5): 506–516, doi: [10.1007/s12282-018-0864-6](#), indexed in Pubmed: [29700711](#).
53. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(19): 1467–1476, doi: [10.1093/jnci/djg060](#), indexed in Pubmed: [14519753](#).
54. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9324): 2131–2139, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)09088-8](#), indexed in Pubmed: [12090977](#).
55. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45–53, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70385-6](#), indexed in Pubmed: [18083636](#).
56. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, et al. International Breast Cancer Study Group and BIG 1-98 Collaborative Group. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(3): 209, doi: [10.1186/bcr2837](#), indexed in Pubmed: [21635709](#).

57. Regan M, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011; 12(12): 1101–1108, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70270-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70270-4).
58. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(25): 2772–2779, doi: [10.1200/JCO.2015.60.8133](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8133), indexed in Pubmed: [26215945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215945/).
59. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
60. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(21): 3411–3415, doi: [10.1200/JCO.2009.27.2021](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2021), indexed in Pubmed: [20547990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20547990/).
61. Goodwin PJ. Obesity and endocrine therapy: host factors and breast cancer outcome. *Breast.* 2013; 22 Suppl 2: S44–S47, doi: [10.1016/j.breast.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.008), indexed in Pubmed: [24074791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074791/).
62. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(9): 684–690, doi: [10.1093/jnci/93.9.684](https://doi.org/10.1093/jnci/93.9.684), indexed in Pubmed: [11333290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333290/).
63. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(6): 456–462, doi: [10.1093/jnci/93.6.456](https://doi.org/10.1093/jnci/93.6.456), indexed in Pubmed: [11259471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259471/).
64. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(24): 1828–1833, doi: [10.1093/jnci/88.24.1828](https://doi.org/10.1093/jnci/88.24.1828), indexed in Pubmed: [8961972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8961972/).
65. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet.* 2013; 381(9869): 805–816, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1).
66. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTtom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(15_suppl): 5–5, doi: [10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5).
67. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019; 37(5): 423–438, doi: [10.1200/JCO.18.01160](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160), indexed in Pubmed: [30452337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452337/).
68. Li Li, Chang B, Jiang X, et al. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 977, doi: [10.1186/s12885-018-4878-4](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4878-4), indexed in Pubmed: [30314452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314452/).
69. Ibrahim EM, Al-Hajjili MR, Bayer AM, et al. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Med Oncol.* 2017; 34(7): 131, doi: [10.1007/s12032-017-0986-2](https://doi.org/10.1007/s12032-017-0986-2), indexed in Pubmed: [28620883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620883/).
70. Qian X, Li Z, Ruan G, et al. Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 179(2): 275–285, doi: [10.1007/s10549-019-05464-w](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05464-w), indexed in Pubmed: [31606823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606823/).
71. Zhao F, Ren D, Shen G, et al. Toxicity of extended adjuvant endocrine with aromatase inhibitors in patients with postmenopausal breast cancer: A Systemic review and Meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 156: 103114, doi: [10.1016/j.critrevonc.2020.103114](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103114), indexed in Pubmed: [33045493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045493/).
72. Quinn EM, Fleming C, O'Sullivan MJ. Endocrine therapy adherence: a cross-sectional study of factors affecting adherence and discontinuation of therapy. *Ir J Med Sci.* 2016; 185(2): 383–392, doi: [10.1007/s11845-015-1307-4](https://doi.org/10.1007/s11845-015-1307-4), indexed in Pubmed: [25971465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971465/).
73. Lee HS, Lee JY, Ah YM, et al. Low adherence to upfront and extended adjuvant letrozole therapy among early breast cancer patients in a clinical practice setting. *Oncology.* 2014; 86(5-6): 340–349, doi: [10.1159/000360702](https://doi.org/10.1159/000360702), indexed in Pubmed: [24925302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925302/).
74. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. IDEAL Study Group. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(1), doi: [10.1093/jnci/djx134](https://doi.org/10.1093/jnci/djx134), indexed in Pubmed: [28922787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922787/).
75. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. SOLE Investigators. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 127–138, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30715-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30715-5), indexed in Pubmed: [29158011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158011/).
76. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(1): 311–319, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-2737](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2737), indexed in Pubmed: [33109739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109739/).
77. Cuzick J, Ambrosini L, Davidson N, et al. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007; 369(9574): 1711–1723, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60778-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60778-8), indexed in Pubmed: [17512856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512856/).
78. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005; 365(9472): 1687–1717, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0).
79. Goel S, Sharma R, Hamilton A, et al. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4): CD004562, doi: [10.1002/14651858.CD004562.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004562.pub4), indexed in Pubmed: [19821328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821328/).
80. Regan MM, Walley BA, Francis PA, et al. International Breast Cancer Study Group, GroupSOFT and TEXT Investigators. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast.* 2013; 22(6): 1094–1100, doi: [10.1016/j.breast.2013.08.009](https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.08.009), indexed in Pubmed: [24095609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095609/).
81. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(5): 436–446, doi: [10.1056/NEJMoa1412379](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412379), indexed in Pubmed: [25495490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495490/).
82. Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. SOFT, TEXT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35(27): 3113–3122, doi: [10.1200/JCO.2016.72.0946](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0946), indexed in Pubmed: [28654365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654365/).
83. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: [24881463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881463/).
84. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(19): 2221–2231, doi: [10.1200/JCO.2015.64.3171](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3171), indexed in Pubmed: [27044936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044936/).
85. Regan MM, Pagani O, Francis PA, et al. SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 154(2): 275–286, doi: [10.1007/s10549-015-3612-z](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3612-z), indexed in Pubmed: [26493064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493064/).
86. Bernhard J, Luo W, Ribi K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 848–858, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00049-2), indexed in Pubmed: [26092816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092816/).
87. Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. SOFT, TEXT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35(27): 3113–3122, doi: [10.1200/JCO.2016.72.0946](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0946), indexed in Pubmed: [28654365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654365/).
88. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(2): 122–137, doi: [10.1056/NEJMoa1803164](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164), indexed in Pubmed: [29863451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863451/).
89. Gnani M, Milneritsch B, Stoeger H, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(7): 631–641, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70122-X), indexed in Pubmed: [21641868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868/).

90. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 313–320, doi: [10.1093/annonc/mdu544](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu544), indexed in Pubmed: [25403582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403582/).
91. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(14): 1584–1593, doi: [10.1200/JCO.2015.61.2259](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2259), indexed in Pubmed: [26729437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26729437/).
92. Dębska-Szmich S, Potemski P Wskazania do zastosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią paliatywną oraz pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią przedoperacyjną u chorych na raka piersi oraz praktyczne aspekty ich refundacji w programie lekowym Ministra Zdrowia. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2020; 6(2): 88–104.
93. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet.* 2020; 395(10226): 817–827, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30165-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30165-3), indexed in Pubmed: [32145796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145796/).
94. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 212–222, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30642-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30642-2), indexed in Pubmed: [33460574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460574/).
95. Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39(14): 1518–1530, doi: [10.1200/JCO.20.03639](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03639), indexed in Pubmed: [33793299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793299/).
96. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 3987–3998, doi: [10.1200/JCO.20.02514](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514), indexed in Pubmed: [32954927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954927/).

Joanna Krawczyk-Lipiec¹, Leszek Kraj²

¹Wojewódzki Zespolony Szpital w Skierniewicach

²Klinika Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Bezpieczeństwo i tolerancja skojarzonego postępowania z udziałem radiochemioterapii oraz leczenia konsolidującego durwalumabem u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III stadium zaawansowania klinicznego

Safety and tolerability of chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation treatment with durvalumab in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Leszek Kraj

Klinika Onkologii, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

e-mail: leszek.kraj@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Miejscowo zaawansowany (IIIA/B/C) niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi ok. 40% wszystkich przypadków NDRP. Standardem leczenia jest radiochemioterapia, preferowana jednoczasowa (cCRT), a dodatkowe korzyści przynosi leczenie konsolidujące inhibitorem PD-L1 — durwalumabem. Przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji w badaniu klinicznym III fazy PACIFIC, porównującym cCRT + konsolidacja durwalumabem (12 mies.) vs. placebo u chorych na NDRP w stadium III (n = 713). Odsetek OS u chorych otrzymujących durwalumab vs. placebo — odpowiednio 42,9% vs. 33,4% (HR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,89), z medianą OS odpowiednio 47,5 vs. 29,1 mies. (p < 0,05); odsetek PFS odpowiednio 33,1% vs. 19,0% (HR = 0,55; 95% CI: 0,45–0,68), z medianą PFS odpowiednio 16,9 vs. 5,6 mies. (p < 0,05). Wszystkie działania niepożądane (AE) wystąpiły odpowiednio u 96,8% i 94,9% chorych, a ≥ 3. stopnia wg CTCAE odpowiednio u 29,9% vs. 26,1%. Najczęstsze AE (> 10%) w grupie otrzymującej durwalumab: kaszel, (popromienne) zapalenie płuc, zmęczenie, duszność, biegunka, gorączka, osłabienie apetytu, nudności, bóle stawów, świąd, wysypka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaparcia, niedoczynność tarczycy, ból głowy; najczęstszym AE ≥ 3. stopnia było zapalenie płuc (4,4% vs. 3,8%). Wszystkie AE o podłożu immunologicznym (irAE) wystąpiły u 24,2% vs. 8,1% chorych; najczęściej notowano zapalenie płuc (10,7% vs. 6,8%) i niedoczynność tarczycy (9,3% vs. 1,3%). Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AE odnotowano u 15,4% vs. 9,8% chorych (głównie toksyczność płucna). Odsetek zgonów związanych z AE wyniósł odpowiednio 4,4% vs. 5,6%. Skojarzona radiochemioterapia z konsolidacją durwalumabem stanowi obecnie najskuteczniejszą metodę leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP w dobrym stanie ogólnym, a korzyści z zastosowania durwalumabu przez 12 miesięcy były długotrwałe.

Słowa kluczowe: NDRP, chemioradioterapia, leczenie konsolidacyjne, durwalumab, 5-letnie obserwacje

ABSTRACT

Locally advanced (IIIA / B / C) non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for app. 40% of all NSCLC cases. The standard of treatment is radiochemotherapy, preferably concurrent (cCRT), with additional benefits from the consolidation treatment with the PD-L1 inhibitor — durvalumab. We present the results of a 5-year follow-up in the PACIFIC phase III clinical trial comparing cCRT + consolidation with durvalumab (12 months) vs. placebo in patients with stage III NSCLC (n = 713). OS rate in patients receiving durvalumab vs. placebo — 42.9% vs. 33.4% (HR = 0.72; 95% CI: 0.59–0.89), with a median OS of 47.5 vs. 29.1 months (p < 0.05); PFS rate 33.1% vs. 19.0% (HR = 0.55; 95% CI: 0.45–0.68), with a median PFS of 16.9 vs. 5.6 months (p < 0.05). All adverse events (AEs) occurred in 96.8% and 94.9% of patients, respectively, and grade ≥ 3. CTCAE in 29.9% vs. 26.1%. The most common AE (> 10%) in the durvalumab group: cough, (radiation) pneumonia, fatigue, dyspnea, diarrhea, fever, decreased appetite, nausea, arthralgia, pruritus, rash, upper respiratory tract infection, constipation, hypothyroidism, headache; the most common AE grade ≥ 3. was pneumonia (4.4% vs. 3.8%). All immune-related AEs (irAEs) occurred in 24.2% vs. 8.1% of patients; the most frequently reported cases were pneumonia (10.7% vs. 6.8%) and hypothyroidism (9.3% vs. 1.3%). Premature discontinuation of treatment due to AE was reported in 15.4% vs. 9.8% of patients (mainly pulmonary toxicity). The proportion of AE-related deaths was 4.4% vs. 5.6%. Combined radiochemotherapy with durvalumab consolidation is currently the most effective method of treating patients with locally advanced NSCLC in good general condition, and the benefits of using durvalumab for 12 months were long-lasting.

Key words: NSCLC, chemoradiotherapy, consolidation, durvalumab, 5-year follow-up

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 5: 374–385

Wstęp

Niedrobnokomórkowy rak płuca [NDRP (NSCLC, *on-small-cell lung cancer*)] w stadium miejscowego zaawansowania stanowi około 40% wszystkich przypadków NDRP. Z definicji obejmuje stadia klinicznego zaawansowania IIIA, IIIB i IIIC zależnie od wielkości guza pierwotnego (T, *tumor*) oraz stopnia zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N, *nodes*). Tym samym, miejscowo zaawansowany NDRP obejmuje zróżnicowaną grupę chorych, którzy w większości nie mogą być poddawani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu [1–3].

Leczenie chorych na NDRP w III stadium zaawansowania klinicznego NDRP jest często podejmowane w intencji radykalnej, a postępowaniem z wyboru u wspomnianej grupy chorych jest skojarzenie radioterapii z chemioterapią (schematy dwulekowe z pochodnymi platyny), czyli radiochemioterapia (CRT, *chemoradiotherapy*) [1, 4].

Preferowane jest jednoczesne zastosowanie obu wspomnianych metod, jeśli tylko nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia. Stwierdzono bowiem, że jednoczesowa CRT (cCRT, *concurrent chemoradiotherapy*) w porównaniu z sekwencyjną CRT (sCRT, *sequential chemoradiotherapy*) wiąże się z około 5-procentową poprawą wskaźnika przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — wskaźniki przeżycia 3-letniego oraz 5-letniego wynoszą dla cCRT i sCRT, odpowiednio: 23,8% wobec 18,1% i 15,1% wobec 10,6% [5].

W celu dalszej poprawy OS u chorych na NDRP w stadium zaawansowania miejscowego podejmowano na przestrzeni ostatnich lat wiele prób klinicznych oraz badano różne opcje terapeutyczne.

Od czasu ugruntowania pozycji cCRT pierwszą koncepcją terapeutyczną, wobec której stwierdzono znaczące klinicznie i znamienne statystycznie korzyści, było skojarzenie cCRT z leczeniem konsolidującym z wykorzystaniem leku immunomodulującego, jakim jest durwalumab (przeciwciało anty-PD-L1).

W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją o nazwie PACIFIC porównano dotychczasowy standard leczenia chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego NDRP (cCRT) ze skojarzonym postępowaniem obejmującym cCRT i 12-miesięczną terapię konsolidującą durwalumabem rozpoczynaną w ciągu maksymalnie 42 dni od zakończenia cCRT [6, 7].

Do badania kwalifikowano chorych z miejscowo-/regionalnie zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP (liczba chorych — 713) w dobrym bądź bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej [stopień 0–1 wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], u których nie nastąpiła progresja choroby po CRT z zastosowaniem pochodnych platyny. Następnie w ramieniu badanym wdrożono 12-miesięczne leczenie konsolidujące z wykorzystaniem durwalumabu (rozpoczynane w okresie 1–42 dni od zakończenia CRT; dawka 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie w infuzji dożylniej), a w ramieniu kontrolnym stosowano placebo w identycznym schemacie.

Równorzędnymi punktami końcowymi pierwszorzędowymi badania były: czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz OS. Natomiast do drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek OS w 24. miesiącu od randomizacji, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, *objective response rate*), czas

trwania odpowiedzi (DoR, *duration of response*), odsetek PFS w 12. i 18. miesiącu od randomizacji, czas do zgonu lub pojawienia się przerzutów odległych (TTDM, *time to death or distant metastasis*) oraz czas do drugiej progresji choroby [6].

W cytowanym badaniu stwierdzono wydłużenie mediany PFS (17,2 miesiąca vs. 5,6 miesiąca, odpowiednio — w ramieniu badanych i kontrolnym; zmniejszenie ryzyka o 49%), redukcję ryzyka zgonu o 31%, zwiększenie odsetka OS w 18. i 24. miesiącu (odpowiednio — 83,1% vs. 75,3% i 66,3% vs. 55,6%), wydłużenie TTDM (28,3 miesiąca vs. 16,2 miesiąca) oraz czasu do drugiej progresji bądź zgonu (28,3 miesiąca vs. 17,1 miesiąca), zwiększenie odsetka ORR (30% vs. 17,8%), mediany czasu trwania odpowiedzi w ramieniu z durwalumabem nie osiągnięto [6, 7]. Po 3-letnim okresie obserwacji 57% chorych żyło nadal w ramieniu z durwalumabem w porównaniu z 43,5% w ramieniu z placebo [8].

Najnowsze, 5-letnie obserwacje z badania PACIFIC, zaprezentowane podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2021 roku, potwierdziły utrzymującą się i długotrwałą korzyść kliniczną z konsolidującego stosowania durwalumabu po cCRT u chorych z miejscowo zaawansowanym i nieoperacyjnym NDRP. Stwierdzono, że:

- odsetek 5-letnich OS u chorych otrzymujących durwalumab wyniósł 42,9% w porównaniu z 33,4% chorych otrzymujących placebo (HR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,89);
- mediana OS dla durwalumabu wyniosła 47,5 miesiąca w porównaniu z 29,1 miesiąca dla placebo ($p < 0,05$);
- progresja choroby nie wystąpiła w ciągu pięciu lat aż u 33,1% chorych otrzymujących durwalumab w porównaniu z 19,0% chorych otrzymujących placebo (HR = 0,55; 95% CI: 0,45–0,68);
- mediana PFS dla durwalumabu wyniosła 16,9 miesiąca w porównaniu z 5,6 miesiąca dla placebo ($p < 0,05$);
- korzyści w następstwie zastosowania durwalumabu przez maksymalnie 12 miesięcy były długotrwałe [9].

Mając na względzie powyższe, skojarzone postępowanie z udziałem chemioterapii i radioterapii (preferowana cCRT) oraz durwalumabu w konsolidacji stanowi obecnie najskuteczniejszą metodę terapeutyczną u chorych w dobrym lub bardzo dobrym stanie ogólnym z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP.

Korzyści terapeutyczne z leczenia skojarzonego należy zawsze rozpatrywać w kontekście działań niepożądanych i ewentualnych powikłań. Stosowanie cCRT i leku immunomodulującego (w tym przypadku durwalumabu) wiąże się z ryzykiem specyficznych działań niepożądanych (AE, *adverse event*).

Obserwowane u chorych niekorzystne zdarzenia związane z leczeniem skojarzonym mogą być następ-

stwem cCRT, podania durwalumabu lub sumowania toksyczności. Wobec zapewnienia bezpieczeństwa i optymalnego wykorzystania omawianej opcji terapeutycznej niezwykle istotne staje się stworzenie planu zarządzania ryzykiem AE i ewentualnych powikłań związanych z leczeniem oraz staranne monitorowanie chorych.

Celem obecnego opracowania jest przedstawienie aspektów odnoszących się do bezpieczeństwa i tolerancji skojarzonego postępowania terapeutycznego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP poddawanych cCRT i konsolidacji z wykorzystaniem durwalumabu.

Znajomość charakterystyki toksyczności wspomnianej opcji terapeutycznej oraz świadomość skali ryzyka najczęstszych, najistotniejszych klinicznie oraz ciężkich (stopień 3. i 4. CTCAE) i prowadzących do zgonu (stopień 5. CTCAE) AE zwiększy szanse na optymalne wykorzystanie potencjału terapeutycznego leczenia skojarzonego.

Niewątpliwie dogłębne poznanie charakteru AE i bezpieczeństwa omawianej terapii skojarzonej przyczyni się do poprawy w zakresie zapobiegania i wczesnego rozpoznawania AE oraz wczesnego wdrożenia właściwego postępowania, co z kolei zwiększy szansę na ich opanowanie oraz zmniejszy ryzyko ciężkich powikłań. W konsekwencji wzrośnie prawdopodobieństwo ukończenia zaplanowanego leczenia przy zachowaniu jakości życia i akceptowalnego samopoczucia chorych.

Istotna jest również kwestia „prewencji wyprzedzającej” (*pre-emptive strategy*) oraz odpowiedniego przygotowania chorych do skojarzonego leczenia, co w zamyśle przyczyni się do kwalifikowania optymalnej liczby osób do cCRT z następowym leczeniem konsolidującym. Tym samym, optymalna liczba chorych otrzyma szansę na odniesienie maksymalnych — na obecnym etapie wiedzy — korzyści klinicznych.

Kompleksowe działania ukierunkowane na minimalizację ryzyka związanego z podjęciem omawianej opcji terapeutycznej oraz odpowiednia edukacja chorych są niezwykle ważne dla uzyskania maksymalnych korzyści z cCRT i leczenia konsolidującego.

Bezpieczeństwo terapii — zagadnienia ogólne

Jednym z kluczowych pojęć odnoszących się do bezpieczeństwa danej opcji terapeutycznej jest AE. Z definicji AE jest niekorzystnym zdarzeniem natury medycznej występującym u chorego lub uczestnika badania klinicznego niezależnie od istnienia związku między zdarzeniem i zastosowaniem leku [10].

W tym kontekście warto także wspomnieć o bardzo zbliżonym pojęciu, jakim jest niepożądana reakcja polekowa (ADR, *adverse drug reaction*). Obejmuje niekorzystne zdarzenie natury medycznej występujące u chorego

lub uczestnika badania klinicznego, przy czym istnieje związek między zdarzeniem i zastosowaniem leku.

W przypadku produktów leczniczych dodatkowo monitorowanych (np. durwalumab) niezwykle istotne jest zgłaszanie podejrzewanych AE, co umożliwia nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego oraz szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Wszelkie podejrzewane AE należy zgłaszać za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania lub na adres: PatientSafety.Poland@astrazeneca.com

Duże znaczenie kliniczne — zarówno w odniesieniu do postępowania objawowego, jak i ewentualnej możliwości kontynuacji danego leczenia — ma określenie stopnia ciężkości AE. Do stopniowania AE najczęściej wykorzystuje się skalę nasilenia NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), która określa stopień ciężkości dla każdego konkretnego AE. Wyróżnia się 5 stopni ciężkości (przy czym stopień 5. oznacza zgon chorego). W tabeli 1 przedstawiono ogólne stopniowanie w skali NCI-CTCAE [11].

Niezależnie od powyższego wyróżnia się także kategorię ciężkich AE, do których należą:

- zgon,
- konieczność hospitalizacji lub przedłużonej hospitalizacji,
- bezpośrednie zagrożenie życia,
- uporczywa lub nawracająca niepełnosprawność, lub stanowią przyczynę:
 - wady wrodzonej,
 - ważnego zdarzenia medycznego [11].

Ponadto, zależnie od częstości występowania, można zakwalifikować dane AE do określonej kategorii, jak przedstawiono w tabeli 2.

Działania niepożądane chemioterapii i radioterapii

Schematy leczenia systemowego chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP — stosowanego w skojarzeniu z radioterapią — są głównie dwulekowe z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) oraz z drugim lekiem, którym może być etopozyd, alkaloid *Vinca* (winorelbina, winblastyna), taksoid (paklitaksel, docetaksel) lub pemetreksed (ostatni spośród wymienionych głównie w przypadku sCRT) [1, 4].

Dla zdecydowanej większości leków cytotoksycznych toksycznością ograniczającą wielkość dawki jest mielotoksyczność, której konsekwencjami są neutropenia, niedokrwistość lub trombocytopenia oraz powikłania wymienionych (zakażenia, gorączka neutropeniczna, osłabienie, dolegliwości stenokardialne z możliwością zawału serca w razie ciężkiej lub szybko narastającej

Tabela 1. Ogólne zasady stopniowania działań niepożądanych według NCI-CTCAE [10, 11]

Stopień	Nasilenie AE
1.	Łagodne AE
2.	Umiarkowane AE
3.	Ciężkie AE
4.	Stanowiące zagrożenie życia AE
5.	Zgon z powodu AE

AE (*adverse event*) — działanie niepożądane; NCI-CTCAE — *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Tabela 2. Kwalifikacja częstości występowania działań niepożądanych [10, 11]

Częstość występowania AE	Liczba chorych
Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1000
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Częstość nieznana	Nie można określić

AE (*adverse event*) — działanie niepożądane

niedokrwistości, krwawienia i objawy skazy krwotocznej) [12, 13].

Cisplatyna — stosowana w większości protokołów cCRT — charakteryzuje się ponadto dużą nefrotoksycznością o charakterze kumulacyjnym. W tym przypadku najważniejszym postępowaniem prewencyjnym jest właściwe nawodnienie chorych i uzyskanie diurezy na poziomie przynajmniej 100 ml/godzinę, zarówno przed podaniem, jak i do 24 godzin od zakończenia wlewu cisplatyny — zalecana objętość podawanych płynów wynosi 2500 ml/m² powierzchni ciała (PC) w ciągu 24 godzin.

W kontekście toksyczności chemioterapii stosowanej w miejscowo zaawansowanym NDRP należy także wyszczególnić: zaburzenie żołądkowo-jelitowe (szczególnie wysoki potencjał emetogeny cisplatyny), neurotoksyczność — głównie pod postacią obwodowej symetrycznej polineuropatii czuciowej (pochodne platyny, taksoidy), ototoksyczność (pochodne platyny), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zapalenie błon śluzowych, zaburzenia rytmu serca, zapalenie żył powierzchownych, reakcje związane z wlewem. W tabeli 3 przedstawiono najczęstsze AE występujące podczas stosowania schematów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP.

Protokoły leczenia wykorzystujące potencjał terapeutyczny skojarzenia chemioterapii z radioterapią w leczeniu radykalnym miejscowo zaawansowanego NDRP obejmują najczęściej zakres dawek radioterapii 54–66 Gy [1, 4, 14].

Tabela 3. Często lub bardzo często występujące działania niepożądane schematów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [4, 12, 13]

Działanie niepożądane	Charakterystyka	Prewencja
Toksyczność wobec układu krwiotwórczego	Neutropenia i ewentualne konsekwencje (zakażenia, gorączka neutropeniczna), leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia	Właściwe dawki leków zgodne z protokołem, monitorowanie morfologii krwi, czynniki wzrostu granulocytów w razie protokołów o ryzyku gorączki neutropenicznej > 10–20%
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	Wysoki bądź umiarkowany potencjał emetogeny, uszkodzenie błony śluzowej, biegunka, zaburzenia wchłaniania	Profilaktyka przeciwwymiotna zależna od potencjału emetogennego, właściwe nawodnienie, odpowiednie postępowanie żywieniowe
Nefrotoksyczność	Nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym	Diureza na poziomie przynajmniej 100 ml/godzinę przed podaniem i do 24 godzin od zakończenia wlewu cisplatyny — zalecana objętość podawanych płynów – 2500 ml/m ² pc./24 godziny
Neurotoksyczność	Najczęściej symetryczna obwodowa polineuropatia czuciowa, parestezje, arefleksja	Monitorowanie i kontrola kliniczna (brak działań prewencyjnych o udowodnionej skuteczności)
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia), skurcz naczyń wieńcowych, niedokrwienie mięśnia sercowego	Monitorowanie i kontrola kliniczna, brak działań prewencyjnych o udowodnionej skuteczności
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie, hiperurykemia, brak łaknienia, jadłowstręt	Odpowiednie nawodnienie i uzupełnianie elektrolitów; właściwa dieta
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zapalenie błon śluzowych	Rumień, owrzodzenie skóry, miejscowy obrzęk i ból i inne objawy zapalenia	Odpowiednie przygotowanie chorych, prawidłowy stan odżywiania, higiena jamy ustnej i skóry
Zaburzenia układu oddechowego	Duszność, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa	Optymalna kontrola chorób współistniejących, szczególnie układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

W kontekście działań niepożądanych radioterapii wyszczególnia się wczesny i późny odczyn tkanek zdrowych na napromienianie. Wczesny odczyn popromienny występuje głównie w ciągu pierwszych 2–4 tygodni od rozpoczęcia napromieniania do 6 miesięcy po zakończeniu. Uszkodzeniu ulegają głównie komórki w tkankach o szybkiej odnowie (w tym błona śluzowa oraz mięśń płuca, przydatki, skóra). Wyróżnia się ostry odczyn miejscowy (np. zaczerwienienie skóry, *mucositis*) i ogólnoustrojowy (np. przebiegający z gorączką oraz innymi objawami ogólnoustrojowymi). Ryzyko wystąpienia wczesnego odczynu popromiennego jest zależne przede wszystkim od zakumulowanej dawki tygodniowej, rodzaju i objętości napromienianych tkanek oraz ewentualnego kojarzenia z chemioterapią [14, 15].

Późny odczyn pojawia się kilka miesięcy do kilku lub nawet kilkunastu lat od zakończenia napromieniania i jest skutkiem uszkodzenia tkanek o wolnym tempie odnowy. Późny odczyn jest nieodwracalny. Możliwa jest także indukcja wtórnych nowotworów (szczególnie nowotwory układu krwiotwórczego i niektóre guzy łe). Ryzyko wystąpienia późnego odczynu popromiennego jest zależne, przede wszystkim, od całkowitej dawki kumulacyjnej oraz wielkości dawki frakcyjnej [14, 15].

W tabeli 4 [5, 13–18] przedstawiono wybrane AE o dużym znaczeniu klinicznym protokołów radioterapii stosowanych w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP [14, 15].

Do innych istotnych klinicznie niepożądanych skutków przebytego napromieniania należą także: popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego, przetoka oskrzelowo-płucna, porażenie spłotu barkowego w razie napromieniania guzów szczytu płuca (guzy Pancosta), krwotoki z naczyń płucnych oraz wtórne nowotwory [14, 15]. W prewencji szczególną rolę odgrywa optymalne planowanie i realizacja napromieniania.

Skojarzenie chemioterapii z radioterapią (szczególnie w schemacie jednoczasowym) wiąże się z większym ryzykiem i nasileniem niektórych działań niepożądanych, co dotyczy szczególnie popromiennego zapalenia przełyku i uszkodzenia błon śluzowych jamy ustnej/przewodu pokarmowego, popromiennego zapalenia płuc (szczególnie w razie kojarzenia ze schematami chemioterapii z udziałem karboplatyny i paklitakselu), klinicznie istotnej mielotoksyczności oraz nasilenia nudności i wymiotów w razie napromieniania zmian zlokalizowanych w płatach dolnych wskutek objęcia polem napromieniania górnych części jamy brzusznej [14, 15].

Tabela 4. Klinicznie istotne działania niepożądane protokołów radioterapii wykorzystywanych w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [5, 13–18]

Działanie niepożądane	Charakterystyka	Prewencja
Ostre zapalenie przełyku*, zapalenie błon śluzowych	Następstwo uszkodzenia/martwicy komórek nabłonka — klinicznie: dysfagia, odynofagia, ból za mostkiem oraz w okolicy szyi, refluks żołądkowo-przełykowy, niedożywienie, wyniszczenie Inne czynniki ryzyka: niedożywienie i wyniszczenie, hipalbuminemia, starszy wiek, choroby współistniejące, gorszy stan ogólny, zaniedbania higieniczne, palenie papierosów, spożywanie alkoholu	— Optymalne planowanie leczenia i przestrzeganie dawek tolerancyjnych dla przełyku — Unikanie palenia tytoniu i spożycia alkoholu — Unikanie potraw ostrych, gorących, twardych, kwaśnych — Właściwe odżywianie i zapewnienie optymalnego stanu odżywienia — Wsparcie żywieniowe wysokobiałkowe — Higiena jamy ustnej — Zastosowanie inhibitorów pompy protonowej w razie refluksu żołądkowo-przełykowego lub wysokiego ryzyka zapalenia przełyku
Pneumotoksyczność/ popromienne zapalenie płuc**	Przejawem pneumotoksyczności radioterapii może być ostre zapalenie płuc — jako odczyn wczesny bądź włóknienie płuc — jako odczyn późny Popromienne zapalenie płuc najczęściej pojawia się w 3 pierwszych miesiącach od zakończenia napromieniania Niespecyficzne objawy kliniczne: suchy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie Diagnostyka obrazowa: RTG, CT klatki piersiowej — obraz zacienienia na większym obszarze niż napromieniany Czynniki ryzyka: wcześniejsze przebycie napromieniania obszaru klatki piersiowej, wysoka dawka całkowita i duża objętość płuc objęta napromienianiem, przyspieszone frakcjonowanie, choroby współistniejące układu oddechowego (szczególnie śródmiąższowe), gorsze parametry wydolności oddechowej (FEV ₁ , DLCO), palenie papierosów, młody bądź starszy wiek	— Właściwe planowanie leczenia i przestrzeganie dawek tolerancyjnych dla płuc — Unikanie narażenia na dym tytoniowy — Optymalizacja postępowania terapeutycznego w razie współistnienia chorób płuc lub obniżonych parametrów wydolności oddechowej — Unikanie nadmiaru używek (w tym alkoholu), kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego
Powikłania sercowo-naczyniowe***	Choroba niedokrwienna serca — najczęstsze późne powikłanie; możliwe także: zaburzenia rytmu i przewodzenia, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie zastawek, powikłania zakrzepowo-zatorowe Czynniki ryzyka: choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzyca	— Pełna ocena kardiologiczna przed rozpoczęciem leczenia, w tym ocena frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego — Monitorowanie wydolności układu sercowo-naczyniowego — Kontrola glikemii, ciśnienia tętniczego, utrzymywanie należytej masy ciała, unikanie otyłości

*Ryzyko popromiennego zapalenia przełyku znacząco większe w razie kojarzenia radioterapii z chemioterapią, szczególnie jednoczasowego (cCRT vs. sCRT — 18–22% vs. 4%) [5].

**Istotnymi parametrami związanymi z planowaniem radioterapii są: V20 (objętość płuc otrzymująca dawkę 20 Gy) i MLD (*mean lung dose*) — średnia dawka, jaką otrzymują płuca. W przypadku chemioradioterapii miejscowo zaawansowanego NDRP parametry V20 i MLD z reguły nie przekraczają odpowiednio: 35% i 20 Gy — wówczas ryzyko popromiennego zapalenia płuc nie przekracza 20% [10, 14]. Ważnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia popromiennego zapalenia płuc jest także wartość V5 (objętość płuc otrzymująca 5 Gy) [14–17].

***Ryzyko zgonu z powodu powikłań ze strony układu krążenia w ciągu 15 lat nie przekracza 1–2%, jeśli < 10% objętości serca otrzyma dawkę 25 Gy [14, 18].

CT (*computed tomography*) — komputerowa tomografia; DLCO (*diffusion lung capacity for carbon monoxide*) — zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla; FEV₁ (*forced expiratory volume — 1st second*) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; RTG — rentgenografia

Działania niepożądane związane z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (szczególnie durwalumabu)

Durwalumab należy do grupy leków działających na punkty kontrolne układu immunologicznego. Jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 kappa, które

selektywnie blokuje interakcję PD-L1 (*programmed death type 1 ligand*) z PD-1 (*programmed death type 1*). Selektowna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Natomiast durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) [19].

Wobec specyficznego mechanizmu działania ukierunkowanego na regulowanie — wzmaganie czynności układu immunologicznego — specyficzny jest także profil działań niepożądanych durwalumabu, podobny do innych leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*).

Wyciszenie sygnałów hamujących odpowiedź immunologiczną stwarza bowiem ryzyko wystąpienia zaburzeń i chorób z autoimmunizacji określanych jako działania niepożądane związane z immunoterapią (irAEs, *immune-related adverse events*). Autoagresja może w zasadzie dotyczyć każdego narządu i tkanki, jak również może pojawić się w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

Najczęściej irAEs występują stosunkowo wcześniej po wdrożeniu immunoterapii (w pierwszych tygodniach i zwykle do trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia). Istnieje także ryzyko występowania opóźnionych reakcji z autoimmunizacji pojawiających się nawet po roku od rozpoczęcia terapii, co szczególnie dotyczy płuc i wątroby [20].

Mediana czasu do wystąpienia irAEs po włączeniu ICIs obejmujących układ pokarmowy wynosi 4,9 tygodnia, w przypadku skóry — 6,1 tygodnia, wątroby — 8,7 tygodnia, nerek — 8,9 tygodnia, zaburzeń endokrynnych — 12,2 tygodnia, toksyczności płucnej — 30,3 tygodnia [20].

Według danych z piśmiennictwa częstość występowania irAEs podczas leczenia durwalumabem wynosi od 11% do około 25% [6, 7, 21]. Natomiast systemowe

irAEs są notowane ogółem u 2,3% chorych leczonych ICIs, najczęściej stopnia umiarkowanego (63%) [20, 22].

Niezależnie od powyższego, warto zaznaczyć, że jednym z najczęstszych AE pojawiających się w trakcie podawania ICIs jest zmęczenie/osłabienie o złożonym i nie do końca poznany patomechanizmie [19].

Ryzyko irAEs 3.–5. stopnia według klasyfikacji CTCAE jest podobne wśród osób młodszych i starszych (do 70. r.ż.); ogółem 3–12% chorych przerywa leczenie z powodu irAEs. Natomiast u osób w wieku powyżej 70. roku życia istnieje większe ryzyko wystąpienia irAEs w porównaniu z osobami poniżej 65. roku życia (71,7% vs. 58,4%), przerwania leczenia (19,8% vs. 14,4%) oraz konieczności wdrożenia immunosupresji (51,9% vs. 41,5%). Problematiczną kwestią pozostaje wdrażanie ICIs w razie współistniejących chorób z autoimmunizacji — wówczas ryzyko zaostrzenia wynosi około 17% [20].

Niezwykle ważna w kontekście bezpieczeństwa terapii z udziałem leków immunomodulujących jest odpowiednia kwalifikacja chorych (bez współistniejących chorób autoimmunologicznych wymagających systemowego leczenia immunosupresyjnego), edukacja chorych i staranne monitorowanie ze świadomością odmiennego profilu działań niepożądanych.

Dominującą metodą leczenia irAEs jest stosowanie kortykosteroidów.

Ogólne zasady postępowania w razie irAEs ujęto w tabeli 5 [20].

Tabela 5. Ogólne zasady postępowania w razie wystąpienia immunologicznych reakcji podczas stosowania inhibitorów punktów kontrolnych [20]

Stopień ciężkości CTCAE	Miejsce leczenia (ambulatoryjne lub hospitalizacja)	Stosowanie kortykosteroidów	Inne leki immunosupresyjne	Zasady terapii ICIs
1.	Ambulatoryjne	Niezalecana	Niezalecane	Kontynuacja leczenia
2.	Ambulatoryjne	Miejscowe lub systemowe — doustne zastosowanie kortykosteroidów 0,5–1,0 mg/kg mc./dobę (np. prednizon)*	Niezalecane	Zalecone czasowe wstrzymanie z wyjątkiem toksyczności skórnej lub niektórych zaburzeń endokrynnych**
3.	Hospitalizacja	Systemowe podanie steroidów (doustnie lub dożylnie) 1,0–2,0 mg/kg mc./dobę przez 3 kolejne dni, z następową redukcją dawki do 1 mg/kg mc./dobę**	Może być rozważane w razie braku odpowiedzi w ciągu 3–5 dni na stosowanie kortykosteroidów; zalecana konsultacja specjalisty „narrządowego”	Konieczne wstrzymanie; ewentualna kontynuacja leczenia po ustąpieniu/opanowaniu irAEs i dyskusji z pacjentem
4.	Hospitalizacja	Systemowe podanie steroidów metylprednizolon drogą dożylną 1,0–2,0 mg/kg mc./dobę przez 3 kolejne dni, z następową redukcją dawki do 1 mg/kg mc./dobę**	Do rozważenia w razie braku odpowiedzi w ciągu 3–5 dni na steroidoterapię; zalecana konsultacja specjalisty „narrządowego”	Konieczne trwale zaprzestanie terapii ICIs

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ICIs (*immune checkpoints inhibitors*) — inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; irAEs (*immunrelated adverse events*) — immunozależne działania niepożądane

*Po uzyskaniu poprawy klinicznej kortykosteroidy należy odstawiać, stopniowo redukując dawkę dobową; całkowity czas leczenia — przynajmniej miesiąc.

**Możliwa kontynuacja terapii ICIs w przypadku niedoczynności tarczycy oraz po ewentualnym wyrównaniu/stabilizacji (jeśli konieczna) innych zaburzeń endokrynnych.

Podczas stosowania durwalumabu istotne jest zwrócenie szczególnej uwagi na kilka grup zaburzeń/ uszkodzeń narządowych pochodzenia immunologicznego. Należą do nich niewątpliwie: zapalenie płuc (*pneumonitis*)/śródmiażdżowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, toksyczność skórna, żołądkowo-jelitowa, uszkodzenie nerek i wątroby, zaburzenia układu wydzielania wewnętrznego oraz — rzadziej występujące — zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, hematologiczne i zaburzenia czynności trzustki i okulistyczne.

Zapalenie płuc (*pneumonitis*)/śródmiażdżowa choroba płuc o podłożu immunologicznym jest powikłaniem potencjalnie zagrażającym życiu — może pojawić się w późniejszym okresie niż inne irAEs (najczęściej po ok. 30 tygodniach od rozpoczęcia terapii), co uzasadnia konieczność starannego monitorowania chorych w perspektywie długoterminowej. Z piśmiennictwa wynika, że występuje częściej u chorych z NDRP leczonych ICIs niż u osób z innymi nowotworami (4,1% vs. 1,6%). Ponadto, częstość jest większa w razie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią (6,6% vs. 1,6%) oraz u chorych ze współistniejącą śródmiażdżową chorobą płuc [23]. Częstość zapalenia płuc w badaniu klinicznym PACIFIC zanotowano na poziomie 34%, przy czym w stopniu 3. lub większym wynosiła 3,4% wobec 2,6 w ramieniu kontrolnym. Należy pamiętać, że konsolidująca immunoterapia durwalumabem była poprzedzona radiochemioterapią [6, 7].

Powikłania płucne obejmują sytuacje różne pod względem klinicznym i radiologicznym, a często notowane wzorce radiologiczne obejmują kryptogenne organizujące zapalenie płuc, niespecyficzne śródmiażdżowe zapalenie płuc, ostre śródmiażdżowe zapalenie/zespół ostrej niewydolności oddechowej. Zróżnicowany jest obraz kliniczny, który obejmuje suchy kaszel, duszność, krwioplucie i gorączkę, a w niektórych sytuacjach ma cechy ostrej niewydolności oddechowej. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć zakażenie (w tym drobnoustrojami oportunistycznymi) oraz progresję nowotworu. Leczenie polega na stosowaniu kortykosteroidów i postępowanie objawowe zależnie od bieżącej sytuacji klinicznej. W stopniu 2. należy wstrzymać podawanie durwalumabu i wdrożyć prednizon 1–2 mg/kg mc./dobę lub inny kortykosteroid w dawce równoważnej ze stopniową redukcją dawki. W razie rozpoznania stopnia 3.–4. konieczne jest zakończenie leczenia oraz stosowanie kortykosteroidów w większej dawce (1–4 mg/kg mc./dobę), a w razie braku poprawy należy rozważyć zastosowanie infliksymabu 5 mg/kg mc., mykofenolanu mofetilu lub cyklofosfamid [20].

Niepożądane reakcje skórne należą do jednych z najczęściej notowanych irAEs. Obejmują różne zaburzenia — najczęściej występują wysypka, świąd i bielactwo [20, 24]. Ciężka toksyczność skórna (w tym zespół Stevensa-John-

sona) występuje rzadko. W badaniu PACIFIC wysypkę i świąd zanotowano odpowiednio dla ramienia z durwalumabem wobec placebo u 12,2% i 12,2% vs. 7,3% i 4,7% chorych [6, 7]. W postępowaniu ważna jest dokładna ocena kliniczna skóry i błon śluzowych. W stopniach 1.–2. stosuje się środki miejscowe (emolienty i kortykosteroidy) oraz leki przeciwhistaminowe; w razie stopnia 3. z zajęciem > 30% powierzchni ciała wskazana jest konsultacja dermatologiczna, rozważenie biopsji skóry oraz — oprócz wyżej opisanego postępowania dla stopnia 1.–2. — także systemowe stosowanie kortykosteroidów. W przypadku 4. stopnia konieczna jest hospitalizacja, stosowanie kortykosteroidów dożylnie oraz intensywne leczenie zależne od stanu ogólnego [20, 24].

Toksyczność żołądkowo-jelitowa dla inhibitorów PD-L1 nie jest dobrze zdefiniowana; obejmuje głównie biegunkę oraz inne objawy zapalenia jelit (ból brzucha z endoskopowymi cechami zapalenia jelita). Według danych piśmiennictwa biegunkę notowano u 20–32% chorych na NDRP otrzymujących immunoterapię. W badaniu PACIFIC u chorych otrzymujących leczenie konsolidujące częstość biegunek określono na poziomie 18,3%, z czego 0,6% było w stopniu 3. lub wyższym. W ramieniu kontrolnym biegunka wystąpiła u 18,8% chorych (w tym w stopniu 3. i/lub wyższym u 1,3%) [6, 7, 25]. W obrazie klinicznym toksyczności żołądkowo-jelitowej dominuje biegunka o różnym stopniu nasilenia, ból brzucha, dolegliwości dyspeptyczne i zaburzenia wchłaniania. Objawy należy różnicować, przede wszystkim z zakażeniem przewodu pokarmowego oraz biegunką infekcyjną. Z reguły zaleca się badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego z ewentualną biopsją. Niezbędną składową postępowania jest leczenie objawowe (nawadnianie, korygowanie zaburzeń elektrolitowych oraz stosowanie leków hamujących perystaltykę (np. loperamid), właściwe odżywianie i kortykosteroidy. W przypadku rozpoznania powikłania w stopniach 3. lub 4. konieczne jest trwałe odstawienie durwalumabu; dodatkowo w razie braku poprawy rozważa się zastosowanie innych leków immunosupresyjnych (infliksymab 5 mg/kg mc., wedolizumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko limfocytom T błony śluzowej) [20, 26].

Toksyczność wobec nerek występuje rzadko — jest notowana u 2–3% chorych przyjmujących ICIs. Charakterystyczna jest duża rozpiętość mediany czasu wystąpienia (6–30 tygodni) [20]. U chorych otrzymujących durwalumab w badaniu PACIFIC zdarzenia ze strony nerek i dróg moczowych wystąpiły ogółem u 1,6% chorych, ostre uszkodzenie nerek — u 0,4%, ostra przednerkowa niewydolność nerek — u 0,2%, błoniasta glomerulopatia — u 0,2%, kwasica kanalikowa — u 0,2% chorych [6, 7]. Uszkodzenie pochodzenia immunologicznego nerek to głównie ostre cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i zapalenie kłębuszków nerkowych. Występuje podwyższenie wartości parametrów nerkowych w suro-

wicy (kreatynina, mocznik), zaburzenia elektrolitowe (szczególnie w zakresie natremii i kaliemii) oraz różnego stopnia proteinuria, niekiedy krwinkomocz [27]. Ogólne zasady postępowania nie odbiegają od przedstawionych w tabeli 5; w razie stopnia 3.–4. należy rozważyć biopsję nerki i konsultację nefrologa [27].

Wątrobową toksyczność pochodzenia immunologicznego notuje się ogółem u 2–7,6% chorych otrzymujących ICIs [20]. Pojawia się z reguły po upływie 2–6 tygodni od wdrożenia leczenia, a przebieg jest często bezobjawowy. Klinicznym/biochemicznym miernikiem aktywności procesu autoimmunologicznego jest zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz), które niekiedy współistnieją z podwyższoną aktywnością gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz zwiększonym stężeniem bilirubiny. Cholestaza występuje rzadko. Wobec częstego przebiegu bezobjawowego niezwykle ważne jest staranne monitorowanie parametrów wątrobowych, a w przypadku zaobserwowanego wzrostu aktywności należy uważnie różnicować z innymi przyczynami (zakażenie wirusami hepatotropowymi, wirusem cytomegalii i działaniem innych leków). Ogólne zasady postępowania polegają na wdrożeniu kortykosteroidów zależnie od stopnia ciężkości (prednizonu 1–2 mg/kg mc./dobę), a w razie stopnia 3.–4. trudności w różnicowaniu przyczyny toksyczności można rozważyć biopsję wątroby i konsultację hepatologa. W razie braku poprawy po wdrożeniu kortykosteroidów należy wdrożyć inne leki immunosupresyjne z wyjątkiem infliksyabu, który jest przeciwwskazany z uwagi na potencjalne ryzyko hepatotoksyczności. Przy oporności na kortykosteroidy zaleca się natomiast mykofenolan mofetilu 500–1000 mg dwa razy dziennie lub takrolimus i globulinę antytymocytową [20, 27].

Zaburzenia endokrynologiczne indukowane przez ICIs stanowią zróżnicowaną grupę dysfunkcji/uszkodzeń narządów wydzielania wewnętrznego, która może dotyczyć ogółem około 12% chorych [28]. Najczęściej obserwuje się zaburzenia czynności tarczycy w postaci niedoczynności (6,6%), nadczynności (2%) lub *thyroiditis* (Hashimoto's disease). Stąd też zalecenie regularnej kontroli czynności tarczycy zarówno przed wdrożeniem ICIs, w trakcie terapii (przed każdym podaniem leku w ciągu pierwszych 3 miesięcy, następnie minimum raz w miesiącu [co drugie podanie durwalumabu]), jak i po zakończeniu leczenia — kontrola powinna obejmować badanie hormonu tyreotropowego, wolnych hormonów tarczycy (fT_3 , fT_4) oraz — przy podejrzeniu autoagresji — przeciwciał przeciwtarczycowych (anty-TPO, anty-Tg, anty-TSH-R). W badaniu PACIFIC, wśród osób otrzymujących durwalumab, niedoczynność tarczycy zanotowano u 9,3% chorych (stopień 3. lub 4. — 0,2%), a nadczynność u 2,7% osób (nie obserwowano nadczynności w stopniu 3. lub 4.) [6, 7].

Warto wspomnieć o możliwych lepszych efektach terapeutycznych ICIs (dłuższa mediana OS) u chorych,

u których w trakcie leczenia pojawiły się zaburzenia czynności tarczycy, choć brakuje jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających powyższe.

W zaburzeniach czynności tarczycy indukowanych durwalumabem z reguły nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów oraz często także nie ma wskazań do wstrzymywania podawania durwalumabu. Natomiast obowiązują ogólne zasady postępowania jak w niedoczynności (substytucja, z reguły dawka L-tyroksyny 0,5–1,5 μ g/kg mc./dobę) lub nadczynności tarczycy. W tym drugim przypadku — w razie występowania objawów klinicznych — wskazane może być dołączenie leków z grupy β -adrenolityków, jak również czasowe wstrzymanie leczenia durwalumabem do czasu stabilizacji stanu klinicznego. Nie zaleca się wdrażania leków z grupy tyreostatyków, jeśli nie występują nasilone objawy kliniczne tyreotoksykozy (bezobjawowe obniżenie wartości hormonu tyreotropowego wymaga często jedynie monitorowania [20, 27, 28]. Ponadto należy mieć także na uwadze fakt, że często po pierwszej bezobjawowej lub skąpoobjawowej fazie nadczynności tarczycy dochodzi do rozwoju niedoczynności (przejaw ostrej fazy zapalnej w obrębie gruczołu tarczowego).

Do rzadko notowanych zaburzeń (< 1%) w układzie wydzielania wewnętrznego indukowanych ICIs należy niedoczynność przysadki (*hypophysitis*) z wtórną niewydolnością wielogruzołową (nieomaga nadnerczy, tarczycy, gonad), cukrzyca insulinozależna z bardzo rzadko występującą kwasicą ketonową oraz pierwotna niewydolność kory nadnerczy. Nie obserwowano powyższych zaburzeń w badaniu PACIFIC. Postępowanie opiera się na starannej ocenie klinicznej oraz analizie wyników badań hormonalnych. Postępowanie obejmuje substytucję hormonalną dostosowaną do indywidualnej sytuacji klinicznej (ważne — w razie współistnienia niewydolności kory nadnerczy i tarczycy wyrównanie czynności tarczycy powinno nastąpić po podaniu hydrokortyzonu, bowiem odwrotna kolejność może doprowadzić do gwałtownego zwiększenia zapotrzebowania na hormony kory nadnerczy i przełomu nadnerczowego). Poza substytucją hormonalną niekiedy wdraża się również kortykosteroidy zgodnie z zasadami ogólnymi, zaś kontynuacja leczenia ICIs jest z reguły możliwa po stabilizacji stanu klinicznego i wyrównaniu zaburzeń hormonalnych. Warto mieć także na uwadze, że niewydolność hormonalna jest trwała u ponad połowy chorych po zaprzestaniu leczenia ICIs, wówczas konieczna jest długoterminowa substytucja hormonalna [20, 28].

Równie rzadko notowane są zaburzenia neurologiczne indukowane przez ICIs (pojedyncze przypadki w trakcie leczenia durwalumabem), które mogą przybierać spektrum różnych objawów i zespołów objawów klinicznych (np. symetryczne polineuropatie obwodowe, zespół Guillain-Barré, neuralgie, zaburzenia nerwów wzrokowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,

zapalenie mózgu). Na wstępie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wskazana jest konsultacja neurologiczna, a następnie konieczne jest stosowanie kortykosteroidów zgodnie z zasadami ogólnymi oraz wstrzymanie lub definitywne zaprzestanie stosowania ICIs (zależnie od indywidualnej sytuacji klinicznej). Niekiedy konieczne jest zastosowanie dużych dawek kortykosteroidów (metylprednizolon powyżej 2,0 mg/kg mc./dobę) i niekiedy plazmaferza [20, 29]. Warto podkreślić, że chemioterapia szczególnie z udziałem taksoidów i pochodnych platyny wiąże się ze znacznie większym ryzykiem zaburzeń neurologicznych niż ICIs.

Zaburzenia kardiologiczne pojawiające się w trakcie stosowania ICIs również obejmują szerokie spektrum nieprawidłowości, w których mieszczą się zapalenie mięśnia sercowego (*myocarditis*), zapalenie osierdza (*pericarditis*), arytmie, kardiomiopatie. Konieczna jest wczesna konsultacja kardiologiczna oraz indywidualizowane postępowanie terapeutyczne, stosowanie kortykosteroidów według zasad ogólnych, a w razie braku odpowiedzi — wdrożenie innych leków immunosupresyjnych [20, 27, 30].

W przeciwieństwie do wyżej opisanych zaburzeń neurologicznych i kardiologicznych, podczas terapii ICIs często obserwuje się bezobjawowe podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeżeli jest izolowanym odchyleniem od normy w badaniach laboratoryjnych, to wymaga jedynie monitorowania i oceny dynamiki. Natomiast w przypadku współistnienia objawów klinicznych oraz rozpoznania rzadko pojawiającego się zapalenia trzustki wdraża się postępowanie objawowe i kortykosteroidy, jednocześnie należy wstrzymać stosowanie ICIs [20, 27, 29].

Zaburzenia hematologiczne indukowane terapią ICIs notuje się ogółem u poniżej 1% chorych otrzymujących ICIs. Do jednych z najczęściej obserwowanych zalicza się anemię aplastyczną, autoimmunologiczną anemię hemolityczną oraz małopłytkowość i plamicę z autoimmunizacji. Częstość występowania anemii ogółem w badaniu PACIFIC określono na poziomie 7,6% w grupie przyjmującej durwalumab i 10,7% w grupie nieotrzymującej leczenia konsolidującego. Najprawdopodobniej wspomniane zdarzenie niepożądane było głównie wynikiem przebytej chemioterapii i radioterapii.

W przypadku podejrzenia tła immunologicznego stwierdzanych zaburzeń układu krwiotwórczego zaleca się wczesną konsultację hematologiczną, zastosowanie kortykosteroidów oraz niekiedy leków immunosupresyjnych oraz wyrównywanie istniejących zaburzeń hematologicznych. Z reguły konieczne jest wstrzymanie bądź zaprzestanie podawania ICIs [20, 27].

Opisywano rzadkie przypadki nieprawidłowości ze strony oka i gałki ocznej (zapalenie w obrębie oczodołu, orbitopatia, zapalenie przedniej komory oka, neowaskularyzacja naczyń), ale nie ma danych odnośnie do wpływu durwalumabu na występowanie wymienionych zaburzeń. W postępowaniu zalecane jest badanie i nadzór okulistyczny; miejscowe podanie kortykosteroidów

jest najczęściej wystarczające z wyjątkiem neowaskularyzacji naczyń, gdzie warto rozważyć podanie czynnika anty-angiogenego [20, 27].

Należy wspomnieć o rzadko występujących AE w związku z immunoterapią, którymi są, przykładowo, miastenia, zapalenie mięśni oraz zapalenie wielomięśniowe. W trakcie leczenia durwalumabem częstość wymienionych powikłań wynosiła poniżej 1%, chociaż nie zanotowano wspomnianych zaburzeń w badaniu PACIFIC [19]. Postępowanie jest zależne od stopnia ciężkości oraz stanu klinicznego chorych — ogólne zasady ujęto w tabeli 5.

Badanie PACIFIC — podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu PACIFIC częstość AEs ogółem (niezależnie od przyczyny i stopnia) wynosiła 96,8% w grupie osób otrzymujących durwalumab oraz 94,9% w grupie kontrolnej [6, 7].

Do najczęstszych AEs (powyżej 10%) obserwowanych w badaniu PACIFIC u osób otrzymujących durwalumab w konsolidacji, niezależnie od stopnia ciężkości, należały (w kolejności występowania): kaszel, zapalenie płuc/popromienne zapalenie płuc, zmęczenie, duszność, biegunka, gorączka, osłabienie apetytu, nudności, *pneumonia*, bóle stawów, świąd skóry, wysypka, infekcja górnych dróg oddechowych, zaparcia, niedoczynność tarczycy, ból głowy, astenia, bóle barku [6, 7].

Natomiast częstość AEs w stopniu 3. lub większym wynosiła, odpowiednio, 29,9% vs. 26,1% (durwalumab vs. placebo), zaś do najczęściej notowanych zaburzeń stopnia ≥ 3 . należało zapalenie płuc (*pneumonia* — 4,4% vs. 3,8%) [6, 7].

Wśród chorych otrzymujących durwalumab, w porównaniu z grupą kontrolną, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc każdego stopnia wystąpiło u, odpowiednio, 33,9% i 24,8%, a w stopniu 3. lub 4. — 3,4% i 2,6%. Natomiast *pneumonia* każdego stopnia była stwierdzona u, odpowiednio, 13,1% i 7,7%, a stopień 3. lub 4. — u 4,4% i 3,8% [6, 7].

W odniesieniu do specyficznego mechanizmu działania durwalumabu, irAEs każdego stopnia obserwowano u 24,2% chorych wobec 8,1% w grupie kontrolnej. Głównie występowały zdarzenia w stopniach 1. lub 2., a irAEs w stopniu 3. lub 4. Odnotowano je u 3,4% chorych otrzymujących durwalumab i 2,6% w grupie kontrolnej. Najczęściej notowano zapalenie płuc (10,7% w grupie otrzymującej durwalumab i 6,8% w grupie kontrolnej) i niedoczynność tarczycy (odpowiednio, 9,3% i 1,3%) [6, 7].

Leczenie indukowanych immunoterapią irAEs obejmowało wdrożenie kortykosteroidów, co zastosowano u 14,6% chorych otrzymujących durwalumab (5,6% w grupie kontrolnej), przy czym dużych dawek kortykosteroidów wymagało 8,2% chorych (5,6% w grupie

Tabela 6. Wskaźniki oceny klinicznej chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca kwalifikowanych do cCRT + durwalumab (opracowanie własne [31, 32])

Ocena chorego z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikowanego do jednoczesnej chemioradioterapii i terapii konsolidującej durwalumabem
Określenie aktualnego stanu ogólnego i stanu sprawności ogólnej (WHO/ECOG, Karnofsky)
Pełna ocena internistyczna oraz chorób współistniejących i szczególne uwzględnienie wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego
Ocena wydolności narządowej
Obligatoryjne badania czynnościowe układu oddechowego i sercowo-naczyniowego
W razie wskazań konsultacja odpowiednich specjalistów (np. pulmonolog, kardiolog) oraz optymalne wyrównanie/leczenie chorób współistniejących
Ocena stanu odżywienia — wywiad żywieniowy, wskaźniki antropometryczne i biochemiczne stanu odżywienia
W większości sytuacji konieczność poradnictwa żywieniowego i w części przypadków — dodatkowo — wsparcie żywieniowe (szczególnie w przypadku niezamierzonej utraty masy ciała powyżej 5–10% wartości należnej w ciągu 3 miesięcy lub niewystarczającego spożycia pokarmów [poniżej 60% zapotrzebowania przez co najmniej 7 kolejnych dni lub poniżej 50% zapotrzebowania przez co najmniej 5 kolejnych dni])
Zalecenie wysokobiałkowego wsparcia żywieniowego (w przypadku nieobecności przeciwwskazań do zwiększonej podaży białka) — <i>ESPEN guidelines</i> [31, 32];
Staranna ocena kliniczna, ewentualnie poparta wynikami dodatkowych badań, w kierunku współistniejących chorób autoimmunologicznych; wykrywanie zaburzeń czynności tarczycy (minimum TSH, fT ₃ , fT ₄)*
Poznanie preferencji i ewentualnych obaw związanych z planowanym leczeniem; w razie potrzeby pomoc psychologa

*Niedoczynność tarczycy (przy adekwatnej substytucji, jeśli wskazana), kontrolowana łuszczyca i bielactwo, jak również inne zaburzenia z autoimmunizacji niewymagające systemowego podawania steroidów z reguły nie stanowią przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii ICI (wówczas wskazane intensywne monitorowanie).

kontrolnej), terapii/substytucji hormonalnej poddano 10,7% chorych (1,3% w grupie kontrolnej), zaś wdrożenie innych leków immunosupresyjnych dotyczyło 0,4% chorych (identyczny odsetek w grupie kontrolnej) [6, 7].

Zaprzestanie leczenia z powodu AEs notowano u 15,4% osób w grupie otrzymującej durwalumab w konsolidacji oraz 9,8% chorych z grupy kontrolnej, a głównym powodem zaprzestania leczenia była toksyczność płucna (zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc u, odpowiednio, 6,3% i 4,3% osób oraz *pneumonia* u, odpowiednio, 1,1% i 1,3%) [6, 7].

W grupie otrzymującej durwalumab częstość zgonów związanych z AEs wynosiła 4,4% w grupie stosującej durwalumab i 5,6% w grupie otrzymującej placebo [6, 7].

W analizie toksyczności i bezpieczeństwa należy mieć na uwadze fakt, że część AEs mogła być następstwem przebytej cCRT lub efektem nałożenia toksyczności, co dotyczy szczególnie pneumotoksyczności.

Działania prewencyjne przed wdrożeniem skojarzonej terapii przeciwnowotworowej

Staranne planowanie leczenia przeciwnowotworowego (szczególnie protokołów skojarzonego postępowania) oraz właściwa kwalifikacja chorych są niezwykle istotne wobec konieczności zapewnienia maksymalnych korzyści leczniczych przy minimalnym ryzyku skutków niepożądanych i powikłań.

W tabeli 6 ujęto niezbędne wskaźniki oceny klinicznej chorych z miejscowo zaawansowanym NDRP kwalifikowanych do skojarzonego postępowania terapeutycznego — cCRT plus durwalumab w terapii konsolidującej włączanej w ciągu maksymalnie 42 dni od zakończenia cCRT.

W niniejszym kontekście warto jednak podkreślić konieczność sprawnej oceny klinicznej, aby uniknąć zbędnej zwłoki w rozpoczęciu leczenia przeciwnowotworowego.

Podsumowanie

1. Znajomość profilu toksyczności i bezpieczeństwa → maksymalne korzyści przy minimalizacji ryzyka; odpowiedni udział leczenia skojarzonego/konsolidującego w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP.
2. Niezwykle ważna kwestia „prewencji wyprzedzającej” („*pre-emptive strategy*”) i odpowiedniego przygotowania chorych do skojarzonego leczenia → kwalifikowanie optymalnej liczby osób do cCRT z następowym leczeniem konsolidującym → optymalna liczba chorych otrzyma szansę na odniesienie maksymalnych — na obecnym etapie wiedzy — korzyści klinicznych.
3. Określenie toksyczności i bezpieczeństwa niniejszej terapii skojarzonej → poprawa w zakresie prewencji działań niepożądanych, szybkiego rozpoznania oraz

wczesnego wdrożenia właściwego postępowania ukierunkowanego na dane zdarzenie/zdarzenia → zwiększenie szansy na szybkie opanowanie toksyczności i zmniejszenie ryzyka ciężkich powikłań → ukończenie zaplanowanego leczenia przy zachowaniu jakości życia i akceptowalnego samopoczucia pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv1–iv21, doi: [10.1093/annonc/mdx222](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222), indexed in Pubmed: [28881918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881918/).
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic nonsmall cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 863–870.
- Wu YL, Planchard D, Lu S, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019; 30(2): 171–210, doi: [10.1093/annonc/mdy554](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy554), indexed in Pubmed: [30596843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596843/).
- http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_No-wotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf.
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937), indexed in Pubmed: [28885881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/).
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
- Gray J, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(2): 288–293, doi: [10.1016/j.jtho.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002).
- Spigel, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial; ASCO Virtual 2021 04–08.06.2021.
- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/def/adverseevent>.
- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- Krzakowski M, Wyrwicz L. Leczenie systemowe. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. ed. *Onkologia kliniczna Tom I*. Via Medica, Gdańsk 2014: 107–134.
- Laviano A, Rossi Fanelli F. Toxicity in chemotherapy when less is more. *N Engl J Med.* 2021; 366(24): 2319–2320.
- OlszynaSerementa M. Niepożądane działania radiochemioterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. In: Krzakowski M, Dziadziuszko R. ed. *Niedrobnokomórkowy rak płuca. Radiochemioterapia o założeniu radykalnym*. PRIMOPRO, Warszawa 2019: 55–68.
- Fijuth J. Radioterapia. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. ed. *Onkologia kliniczna Tom I*. Via Medica, Gdańsk 2014: 87–106.
- Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(2): 131–140, doi: [10.1016/j.semradonc.2006.11.009](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.11.009), indexed in Pubmed: [17395043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395043/).
- Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, et al. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(1): 112–124, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.11.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.11.046), indexed in Pubmed: [16618575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618575/).
- Evans ES, Hahn CA, Kocak Z, et al. The role of functional imaging in the diagnosis and management of late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(2): 72–80, doi: [10.1016/j.semradonc.2006.11.003](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.11.003), indexed in Pubmed: [17395037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395037/).
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/imf-izieparproductinformation_pl.pdf.
- Remon J, Mezquita L, Corral J, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 13): S1516–S1533, doi: [10.21037/jtd.2017.12.52](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.52), indexed in Pubmed: [29951303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951303/).
- Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018; 124(2): 271–277, doi: [10.1002/cncr.31043](https://doi.org/10.1002/cncr.31043), indexed in Pubmed: [28960263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960263/).
- Le Burel S, Champiat S, Mateus C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 34–44, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.032](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.032), indexed in Pubmed: [28646772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646772/).
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1607–1616, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.2453](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453), indexed in Pubmed: [27540850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540850/).
- Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 12–25, doi: [10.1016/j.ejca.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010), indexed in Pubmed: [27043866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043866/).
- Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(3): 299–308, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00544-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00544-6), indexed in Pubmed: [26858122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858122/).
- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006; 24(15): 2283–2289, doi: [10.1200/JCO.2005.04.5716](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5716), indexed in Pubmed: [16710025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16710025/).
- Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
- Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(2): 327–332, doi: [10.1111/cen.13483](https://doi.org/10.1111/cen.13483), indexed in Pubmed: [28941311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941311/).
- O’Kane GM, Labbé C, Doherty MK, et al. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncologist.* 2017; 22(1): 70–80, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0164](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0164), indexed in Pubmed: [27534573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534573/).
- Ederhy S, Voisin AL, Champiat S. Myocarditis with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2017; 376: 290–291.
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 11–48, doi: [10.1016/j.clnu.2016.07.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015), indexed in Pubmed: [27637832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637832/).
- Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36(5): 1187–1196, doi: [10.1016/j.clnu.2017.06.017](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017), indexed in Pubmed: [28689670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689670/).



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

**Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!**

www.tvmed.pl

OD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
lkamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne