

Sprawozdanie • Report

Spotkanie po ASCO 2009

U progu wakacji, 3-4 lipca 2009 r. po raz ósmy odbyło się w Gdyni „Spotkanie po ASCO”. Tegoroczny Kongres Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) odbył się w dniach 29 maja – 2 czerwca 2009 r. w Orlando. Liczba uczestników była nieco mniejsza niż w ostatnich latach (ale i tak prawie 30 tys. osób z całego świata), co być może było związane z obawą przed rozprzestrzeniającą się świńską grypą lub ze światowym kryzysem ekonomicznym. Na szczęście w naszym kraju zachorowania na świńską grypę nie są częste, a światowy kryzys dotyka nas na razie chyba mniej niż kraje wysoko rozwinięte i rodzime „Spotkanie...”, pomimo że odbywa się w okresie wakacyjnym, cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem. W tym roku uczestniczyło w nim 577 osób, choć rejestracja zakończyła się już w marcu. Na Kongresie ASCO zaprezentowano 4039 prac oryginalnych, w tym 268 referatów, 2010 plakatów i 1761 prac zamieszczonych w elektronicznej książce streszczeń. Wykładowcy „Spotkania po ASCO” mieli zatem bardzo trudne zadanie, by wybrać i przedstawić te najważniejsze. „Spotkania po ASCO”, niezależnie od ich wartości sprawozdawczych, mają również ogromne znaczenie dydaktyczne, ponieważ wykładowcy wyjaśniają aspekty teoretyczne związane z nowymi doniesieniami. Z tego powodu w sprawozdaniu znalazły się też elementy wiedzy z zakresu nauk podstawowych.

Jak w poprzednich latach, organizatorzy wspomnieli o doniesieniach polskich autorów; w tym roku Polacy byli pierwszymi autorami 18 prac, w tym 1 doniesienia ustnego (prof. Jacek Gronwald z Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie). Aby przybliżyć sylwetki i osiągnięcia autorów tych pracy organizatorzy przygotowali, przy finansowym wsparciu firmy Roche, specjalną broszurę na ten temat.

Nowotwory głowy i szyi – Monika Rucińska

Zakażenie wirusem ludzkiego brodawczaka (*human papilloma virus* – HPV) jest na świecie bardzo częste; szacuje się, że dotyczy ono około 630 milionów ludzi. W większości są to zakażenia szczepami nieszkodliwymi i mijają one bez istotnych powikłań. Za istotne uważa się zakażenia szczepami nr 16, 18, 31, 45, gdyż zwiększają one ryzyko zachorowania na nabłonkowe nowotwory szyjki macicy, pęcherza, odbytu oraz ustnej części gardła. Ponad połowa (a według niektórych badaczy nawet do 90%) chorych na raka ustnej części gardła jest zakażona HPV, najczęściej typem 16. Są to chorzy młodszy, w lepszym stanie ogólnym, z mniejszym ubytkiem masy ciała,

lepiej dbający o higienę jamy ustnej, niepalący lub palący mniej, nie pijący lub pijący mniej, czy wreszcie swobodniejsi w sferze zwyczajów seksualnych w stosunku do pozostałej grupy chorych na raka ustnej części gardła. Być może te cechy epidemiologiczne lub odmienna biologia raka HPV-zależnego powoduje, że chorzy ci rokują lepiej. W badaniu RTOG 0129 (abstr. 6003) wśród chorych na raka ustnej części gardła poddanych skojarzonej chemioterapii znamienne wyższy był odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych – 87,8% vs 65,8% przy $p < 0,001$ i wolnych od choroby – 71,8% vs 50,4% przy $p < 0,001$. W badaniu TROG 0202 (abstr. 6004) chorzy zakażeni HPV mieli znamienne dłuższe przeżycie całkowite – 94% vs 77% przeżyć 2-letnich przy $p = 0,007$ – i czas do niepowodzenia w porównaniu do chorych bez zakażenia. To zjawisko opisywane jest już od kilku lat i autorzy badań postulują, aby zakażenie HPV stanowiło czynnik stratyfikujący chorych z rakiem ustnej części gardła w badaniach klinicznych, a nawet, by tych chorych objąć oddzielnymi badaniami. Ciekawy wydaje się być również związek zakażenia HPV z drugim najistotniejszym czynnikiem wywołującym raka części ustnej gardła – paleniem tytoniu. Palenie tytoniu nie zwiększa bowiem ryzyka zachorowania na raka ustnej części gardła u osób zarażonych HPV, ale wyraźnie pogarsza rokowanie u chorych z tym nowotworem i współistniejącym zakażeniem. Być może gorsze rokowanie w tej grupie wynika ze związanego z paleniem tytoniu dodatkowego uszkodzenia lub gorszego utlenowania komórek.

Leczenie miejscowo zaawansowanych nowotworów obszaru głowy i szyi (około 65% wszystkich przypadków) nadal jest mało skuteczne. Wyniki w pewnym stopniu poprawia kojarzenie chemioterapii i napromieniania (głównie w sposób jednoczasowy). Postępowanie takie ma na celu poprawę kontroli miejscowej, wydłużenie czasu do progresji, zmniejszenie częstości występowania przerzutów odległych i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (według metaanalizy z 2000 r., opublikowanej w czasopiśmie *Lancet*, jednoczasowe kojarzenie pozwala uzyskać nawet 8% zysk w przeżyciach całkowitych). Odbywa się to jednak zwykle kosztem znacznie większej toksyczności. W badaniu klinicznym III fazy (abstr. 6009) wykazano, że indukcyjna chemioterapia (cisplatyna z 5-fluorouracylem i ewentualnie dodatkowo z docetaxelem), poprzedzająca chemioradioterapię, pozwala uzyskać lepszą kontrolę miejscową (60,9% vs 44,5% $p = 0,003$ 95% CI 0,3–0,81) i dłuższy czas do niepowodzenia (12,5 vs 4,9 mies. przy $p = 0,001$ 95% CI 0,44–0,74). W ramieniu eksperymentalnym odnotowano jednak znacznie więcej

toksycznych zgonów (11 w porównaniu do 2 w ramieniu z wyłączną chemioradioterapią), a wartość badania obniża również fakt, że w odniesieniu do ¼ chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię obserwacja była niepełna.

Nadal brak czynników predykcyjnych dla terapii celowanych. Wprawdzie opublikowane w 2008 r. w *New England Journal of Medicine* badanie EXTREME wykazało, że cetuksymab dodany do klasycznej chemioterapii, opartej na pochodnych platyny, pozwala uzyskać znamienne wydłużenie mediany przeżycia u chorych na miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka obszaru głowy i szyi, jednak zysk ten jest niespełna 3-miesięczny. Analiza farmakoekonomiczna zastosowania cetuksymabu w niewyselekcjonowanej populacji chorych jest niekorzystna, poszukuje się więc czynników predykcyjnych. Pewne nadzieje wiązano z liczbą kopii genu ERFG, ocenianą metodą FISH. Jak dotąd jednak nie wykazano wartości predykcyjnej tego markera (abstr. 6005).

Kserostomia, przykry objaw będący konsekwencją wysokiej dawki radioterapii podanej na obszar, w którym znajdują się ślinianki, bardzo wyraźnie pogarsza jakość życia chorych po radioterapii nowotworów głowy i szyi, utrudnia mówienie i połykanie, sprzyja próchnicy. Napromienianie techniką modulacji intensywności dawki promieniowania (IMRT) pozwala istotnie (z 60 Gy do 26 Gy) zmniejszyć dawkę na ślinianki po stronie przeciwnej do guza i zredukować kserostomię, przy zachowaniu takiej samej skuteczności (mierzonej parametrami przeżycia), jaką daje konwencjonalna radioterapia (abstr. 6006 – badanie PARSPORT, 93,6% chorych w grupie chorych napromienianych techniką IMRT przeżywa 1 rok w porównaniu do 90,8% w grupie leczonej w sposób konwencjonalny, HR=1,05). Nie należy jednak zapominać, że IMRT to nadal nowa metoda, która wymaga dalszej obserwacji i badań i jest około dwukrotnie droższa niż leczenie konwencjonalne. Potrzeba jeszcze kilku, a być może nawet kilkunastu lat, by dobrze ocenić jej wartość.

Niskie stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia u chorych na nowotwory wiąże się z gorszymi wynikami leczenia. Od lat prowadzone są badania metod pozwalających zwiększyć stężenie hemoglobiny w trakcie leczenia, co miałyby skutkować poprawą wyników. Jak dotąd nie wykazano korzyści z zastosowania przetoczeń krwi w trakcie leczenia (wręcz pogarsza to rokowanie) ani erytropoetycznych czynników wzrostu. Przedstawione w tym roku badanie III fazy, oceniające wartość zastosowania darbepoetyny alfa w trakcie radioterapii u chorych na płaskonabłonkowego raka obszaru głowy i szyi, wykazało w 5-letniej ocenie znacząco gorsze wyniki w ramieniu eksperymentalnym w porównaniu do wyłącznej radioterapii (abstr. 6007 – LRC – 53% vs 66% p=0,01, OS – 33% vs 46% p=0,01, PFS – 40% vs 51% p=0,07). Przy tej okazji warto wspomnieć o metaanalizie opublikowanej w tym roku w czasopiśmie *Lancet*, dotyczącej stosowania leków pobudzających erytropoezę. Wykazano w niej wzrost umieralności i skrócenie czasu przeżycia w grupie chorych, u których stosowano te leki,

co prawdopodobnie wynika z obecności receptorów dla erytropoetyny na komórkach nowotworowych.

Rak płuca – Maciej Krzakowski

Częste występowanie receptorów steroidowych (ER i PR) w komórkach raka płuca i komórkach prawidłowego nabłonka układu oddechowego u obu płci, a także odmienne rozmieszczenie histologicznych typów raka płuca u mężczyzn i kobiet, lepsze rokowanie u kobiet niż u mężczyzn i gorsze rokowanie u mężczyzn z wyższym stężeniem wolnego estradiolu może skłaniać do postawienia hipotezy o hormonalnych uwarunkowaniach niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przedstawiono analizę zależności pomiędzy stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) przez kobiety w okresie menopauzy i występowaniem w tej populacji NDRP (abstr. 1500). W prospektywnym badaniu, obejmującym ponad 16.000 kobiet po menopauzie (50-79 lat), oceniono różnice w występowaniu chorób cywilizacyjnych w zależności od stosowania HTZ. Stwierdzono zwiększone ryzyko występowania zatorowości płucnej (HR 2,13), udarów mózgu (HR 1,41), choroby wieńcowej (HR 1,26), raka piersi (HR 1,26), NDRP (HR 1,28) i nowotworów ogółem (HR 1,24), natomiast mniejsze w odniesieniu do raka endometrium (HR 0,83), raka jelita grubego (HR 0,63) i złamań kości udowej (HR 0,66). HTZ wiąże się też ze wzrostem ryzyka zgonu z powodu NDRP, a połączenie HTZ z paleniem tytoniu prowadzi do kumulacji ryzyka zachorowania i zgonu z tego powodu. Podkreślono jednak, że hormonalne uwarunkowania raka płuca są zagadnieniem słabo poznany i wymagają dalszych badań.

Pooperacyjna chemioterapia oparta na cisplatynie jest obecnie standardowym postępowaniem w NDRP. Wydłuża ona całkowity czas przeżycia chorych (korzyść w przeżyciu 5-letnim – 4,2%) i czas wolny od nawrotu (metaanaliza LACE – *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* – obejmująca wyniki 5 dużych badań: ALPI, ANITA, BLT, IALT i JBR10). Nadal jednak wątpliwości budzi wartość tego leczenia u chorych w stopniu IB, a także późna toksyczność, brak czynników predykcyjnych i wpływ tego leczenia na długoletnie przeżycie. Pewnym rozczarowaniem była ubiegłoroczna aktualizacja danych z badania IALT, w której po długoletniej obserwacji (mediana 8 lat) korzyść w odniesieniu do OS zmniejszyła się i utraciła znamienność, co wiąże się ze wzrostem liczby wtórnych nowotworów i zgonów nienowotworowych. W tym roku przedstawiono aktualizację danych po długoletniej obserwacji (mediana 9,3 lat) z badania JBR10 (abstr. 7501). Wykazano utrzymującą się korzyść w przeżyciu całkowitym (HR 0,78 przy p=0,04), choć obserwowaną jedynie w grupie chorych z cechą N1 (dla N1 – stopień II – mediana OS 6,8 lat w porównaniu do 3,8 lat dla chorych nie otrzymujących uzupełniającej chemioterapii, HR 0,60 przy p=0,01; dla N0 – stopień IB – HR 1,03 przy p=0,87). W grupie chorych z cechą N0 zaobserwowano jednak znaczne różnice zależnie od średnicy pierwotnego guza (< 4 cm w porównaniu do ≤ 4 cm), być może więc chorzy w stopniu IB z dużym guzem pierwotnym mogą

odnieść korzyść z takiego leczenia. Nie odnotowano też wzrostu liczby wtórnych nowotworów w ramieniu z uzupełniającą chemioterapią.

Od kilku lat trwają poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych, których identyfikacja może poprawić wyniki leczenia. Jednym z nich jest ERCC1 – białko związane z naprawą uszkodzeń komórek powstałych wskutek działania m.in. radioterapii i leków alkilujących. Brak jego ekspresji może poprawiać efekt stosowanej w raku płuca chemioterapii zawierającej cisplatinę (NEJM 2006 – Olaussen i wsp.). Być może jednak brak ERCC1 nasila też późną toksyczność, a to skutkuje słabnącą w miarę upływu lat korzyścią ze stosowanej chemioterapii. Takim markerem jest również MSH2 (*human MutS homolog 2*), kolejne białko niezbędne dla naprawy molekularnych uszkodzeń powodowanych przez cisplatinę. Niska ekspresja tego białka może skutkować większą skutecznością cisplatinę i wydłużeniem przeżycia (abstr. 7502 – badanie IALT BIO – ocena immunohistochemiczna ekspresji MSH2 w materiale tkankowym chorych z badania IALT). Korelacja obu wspomnianych markerów – niska ekspresja białka ERCC1 i MSH2 – stanowi jeszcze silniejszy czynnik predykcyjny (u chorych z niską ekspresją obu markerów przeżycie było dłuższe o 21 miesięcy).

Nadal nie potwierdzono korzyści z zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii (abstr. 7500 – trójramienne badanie hiszpańskie, porównujące wyłączną chirurgię z dodatkowo zastosowaną chemioterapią przed lub po zabiegu operacyjnym, nie wykazało różnic w przeżyciach, przy czym ponad połowa chorych była w I stopniu klinicznego zaawansowania, w którym rutynowo nie stosuje się chemioterapii). Być może dokładniejsza ocena wartości takiego leczenia będzie możliwa po przeprowadzeniu w przyszłości badań z wykorzystaniem molekularnych markerów.

Nadal trwają dyskusje na temat czasu trwania chemioterapii w zaawansowanym NDRP. Podtrzymujące leczenie pemetrekselem, zastosowane u chorych bez progresji po wcześniejszych 4 cyklach dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, pozwala na znamienne wydłużenie czasu przeżycia (abstr. 8000, mediana przeżycia 13,4 mies. w porównaniu do 10,6 mies. w ramieniu bez leczenia podtrzymującego). Największe różnice dotyczą podgrup raka niepłaskonabłonkowego łącznie (15,5 mies. w porównaniu do 10,3 mies.; HR 0,70, $p=0,002$) i raka gruczołowego (odpowiednio 16,8 i 11,5 mies.; HR 0,73 przy $p=0,026$); w grupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym różnic nie odnotowano. Podkreślono też, że leczenie pemetrekselem wiązało się z częstszym występowaniem neutropenii i zespołu wyczerpania. W badaniu tym nie przeprowadzono niestety analizy jakości życia, co w przypadku paliatywnego leczenia jest poważnym mankamentem. W podtrzymującym leczeniu badane są również leki celowane. Zastosowanie tych leków w podtrzymującej terapii pozwala uzyskać niewielkie (1 miesiąc!), choć znamienne wydłużenie czasu do progresji (abstr. 8001 – badanie SATURN z erlotynibem i abstr. 8002 – badanie ATLAS – skojarzenie

erlotynibu z bewacyzumabem), bez wpływu na całkowite przeżycie. Różnice w występowaniu objawów niepożądanych nie były znamienne, zwraca jednak uwagę wysoki odsetek objawów w stopniu 3/4 w badaniu ATLAS (32% w ramieniu z podtrzymującym bewacyzumabem i 46% w ramieniu łączącym podtrzymujące podawanie erlotynibu i bewacyzumabu). Wymienione badania są warte uwagi, nadal jednak standardem w paliatywnym leczeniu NDRP jest podanie 4 cykli chemioterapii.

Wątpliwości budzi wysoki odsetek chorych uczestniczących w badaniach, u których nie określono typu NDRP, brak badań bezpośrednio porównujących leczenie podtrzymujące z leczeniem II linii, rozpoczętym w momencie progresji i wreszcie brak dobrze zdefiniowanych czynników predykcyjnych. Dla pemetreksedu takim czynnikiem może być typ gruczołowy. Biomarkerem związanym z odpowiedzią na erlotynib i gefitinib jest mutacja EGFR (abstr. 8006, 8026). Analiza biomarkerów u chorych leczonych w ramach ww. badania SATURN wykazała, że u chorych z mutacją wyższy jest odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji (abstr. 8020). Nie określono natomiast nadal czynników predykcyjnych odpowiedzi na cetuksymab. Analiza molekularna danych z badania FLEX (*Lancet* 2009 – cetuksymab dodany do chemioterapii – cisplatinę z winorelbina – pozwala uzyskać znamienne dłuższe – o 1 miesiąc! – przeżycie u chorych na zaawansowanego NDRP) wykazała, że ani mutacje KRAS, ani amplifikacja czy polisomia EGFR nie mają wpływu na wyniki leczenia cetuksymabem. W badaniu tym jedynym czynnikiem związanym z dłuższym przeżyciem było wystąpienie wysypki (abstr. 8007). Wysypka jest bez wątpienia łatwo dostępnym i niedrogim markerem, ale nie rekompensuje ona ogromnych kosztów leczenia cetuksymabem (wydłużenie życia o 1 rok przy zastosowaniu cetuksymabu kosztuje 540.000 dolarów).

Nowotwory przewodu pokarmowego – Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Leczenie zaawansowanego raka żołądka pozostaje nieustająco dużym wyzwaniem. Pomimo wielu badań z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii (ECF, FOX, DCF, FOLFOX), mediana czasu przeżycia nie przekroczyła roku, a roczne przeżycia są udziałem zaledwie 5-10% chorych. Zainteresowanie budzą więc próby terapii celowanych w leczeniu tego nowotworu. Nadekspresja receptora HER2 u chorych na raka żołądka wynosi według różnych autorów 6-35% i jest zależna od lokalizacji (guzy z nadekspresją HER2 występują najczęściej w połączeniu przełykowo-żołądkowym). Podobnie jak w raku piersi cecha ta wiąże się z wyraźnie krótszym czasem przeżycia, co skłania badaczy do prób zastosowania trastuzumabu w raku żołądka. W randomizowanym badaniu III fazy ToGA autorzy dołączyli trastuzumab do chemioterapii opartej o cisplatinę i pochodne fluoropirymidyn w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u chorych z nadekspresją HER2 (584 chorych spośród 3807 poddanych centralnemu badaniu przesiewowemu) i uzyskali znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego

(13,5 mies. w porównaniu do 11,1 mies. przy zastosowaniu wyłączonej chemioterapii; HR 0,74, $p=0,0028$) i czasu do progresji (6,7 vs 5,5; HR 0,71, $p=0,0002$), przy porównywalnej toksyczności (abstr. 4509 i 4556). W badaniu tym wysoki był jednak odsetek chorych rasy azjatyckiej, u których rak żołądka charakteryzuje się odmiennym przebiegiem i rokowaniem, stąd wątpliwości, czy dane z tego badania można odnieść bezpośrednio do chorych rasy białej. Zapewne badanie to zostanie przyjęte z dużą uwagą po opublikowaniu.

Indukcyjna chemioterapia w raku żołądka nie wydłuża przeżycia, choć może wpływać na zwiększenie odsetka ujemnych marginesów w badaniu histopatologicznym (abstr. 4510 – badanie EORTC 40954, zakończone przedwcześnie z powodu małej rekrutacji, tylko 63% chorych otrzymało zaplanowane 2 cykle leczenia z powodu toksyczności lub odmowy, nie osiągnięto zaplanowanego punktu pierwszorzędownego – zbyt mała ilość zdarzeń nie pozwoliła na ocenę wpływu chemioterapii indukcyjnej na czas całkowitego przeżycia).

Uzupełniająca chemioterapia – 5-fluorouracyl i leukoworyna (badanie ESPAC1) lub gemcytabina w monoterapii (badanie CONCO-001) pozwala uzyskać wydłużenie przeżycia u chorych z resekcyjnym rakiem trzustki. Bezpośrednie porównanie obydwu schematów nie wykazało różnic w zakresie czasu całkowitego przeżycia (abstr. 4505 – badanie ESPAC-3). Temat uzupełniającego leczenia raka trzustki pomimo trwających badań nadal budzi wiele wątpliwości – nie wiadomo ostatecznie, jaka jest rola radioterapii, czy i jak kojarzyć chemioterapię z radioterapią, jakie są czynniki predykcyjne dla takiego leczenia, oraz czy chorzy po resekcji R0 i R1 powinni otrzymać uzupełniające leczenie. Cisplatyna dodana do gemcytabiny poprawia wyniki leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych (abstr. 4503, wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o ponad 3 mies. – 11,7 mies. vs 8,2 mies.; $p=0,002$, HR 0,68), ale nie wydłuża przeżycia u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki (abstr. 4504 – badanie GIP1, mediana przeżycia 8,3 mies. w ramieniu z wyłączeniem gemcytabiny i 7,2 mies. w ramieniu z dodatkiem cisplatyny $p=0,28$, HR 1,10). Coraz częściej podnosi się predykcyjną wartość stanu sprawności chorego na zaawansowanego raka trzustki i postuluje się, by chorzy na raka trzustki byli w badaniach stratyfikowani względem PS. Wysypka skórna, pojawiająca się podczas leczenia erlotynibem u chorych na zaawansowanego raka trzustki, wiąże się z lepszą odpowiedzią i znamienne dłuższym przeżyciem (abstr. 4532 – badanie AViTA – w paliatywnym leczeniu gemcytabiną z erlotynibem i ewentualnie dodatkowo bewacyzumabem wykazano wydłużenie przeżycia u chorych z wysypką; mediana OS 8,0 vs 4,8 mies., HR 0,54, $p<0,0001$).

Nie ustają kontrowersje dotyczące uzupełniającego leczenia chorych na raka jelita grubego w stopniu II. Dotychczasowe badania wskazują, że korzyść z takiego leczenia mogą odnieść chorzy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (guz w stopniu pT4, przedoperacyjna niedrożność, towarzyszące perforacje, naciekanie naczyń, niski stopień zróżnicowania czy też mała liczba – <10–12

– znalezionych węzłów chłonnych), brak jednak dobrze zdefiniowanych czynników prognostycznych i predykcyjnych. Być może nowym narzędziem okaże się wskaźnik ryzyka (*recurrence score* – RS), profil genowy obejmujący grupę 48 genów związanych z ryzykiem nawrotu oraz 66 genów pozwalających przewidzieć korzyść z zastosowania chemioterapii 5-fluorouracylem i leukoworyną. Oznaczenie tego profilu genowego może w przyszłości pomóc w doborze do uzupełniającej chemioterapii chorych w stopniu II (abstr. 4000 – analiza ekspresji genów w materiale tkankowym z badania QUASAR). Kolejnym wartościowym testem prognostyczno-predykcyjnym wydaje się być niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability* – MSI). MSI jest nieodwracalną mutacją jednego z genów naprawczych lub mutatorowych. Po raz pierwszy opisano ją w dziedzicznym niepolipowatym raku jelita grubego, ale występuje także w sporadycznym raku jelita grubego i, znacznie rzadziej, w raku endometrium, piersi, żołądka, jajnika, trzustki, gruczołu krokowego i płuca. Obecność tej mutacji prowadzi do zmiany długości alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydów. Wysoka ekspresja tego uszkodzenia jest zwykle związana z niższym stopniem zaawansowania, niższym stopniem zróżnicowania, młodszym wiekiem i prawostronną lokalizacją. Dane z piśmiennictwa dotyczące roli tego zjawiska i jego związku z wynikami leczenia raka jelita grubego są sprzeczne. W ostatnich latach pojawiły się prace sugerujące korzyść z leczenia 5-fluorouracylem zarówno u chorych z wysoką ekspresją tego uszkodzenia (MSI-H, badanie Elsalem H i wsp., *Lancet* 2000, czy podobnie dla irinotekanu – badanie Bertagnolli i wsp., *JCO* 2009), jak i u chorych z jego brakiem (u tych chorych, określanych MSS, mikrosatelitarne DNA jest stabilne; badanie Ribic CM i wsp., *NEJM* 2003 i badanie Sargent DA i wsp., *JCO* 2008). Wreszcie w kilku nie wykazano związku MSI z wynikami leczenia (badanie Kim GP, *JCO* 2007). W retrospektywnym badaniu, oceniającym wartość MSI-H jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego (abstr. 4001), u chorych leczonych w badaniu PETACC-3 (dodanie irinotekanu do 5-fluorouracylu i leukoworyny, abstr. 8, ASCO 2005) wykazano, że wysoki poziom MSI dotyczy częściej chorych w niższym stopniu zaawansowania (fenotyp MSI-H wystąpił u 22% chorych w stopniu II i 12% w stopniu III, $p=0,0001$), chorych z cechą N0, G3, wyższym stopniem T, chorych młodszych, z prawostronną lokalizacją i kobiet. Chorzy z wysoką ekspresją MSI odnieśli wyraźną korzyść z leczenia 5-fluorouracylem (83% przeżyć 5-letnich w porównaniu do 66% w grupie chorych MSS, HR 0,50, $p=0,0077$). Chorzy z wysokim poziomem MSI mieli znamienne dłuższy czas przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego, przy czym różnice były bardziej zaznaczone w stopniu II, natomiast w stopniu III zaznaczył się tylko trend. MSI okazał się więc silnym czynnikiem prognostycznym, zarówno dla DFS jak i OS, natomiast nie potwierdzono jego wartości predykcyjnej dla leczenia irinotekaniem.

W sesji plenarnej przedstawiono badanie oceniające wartość bewacyzumabu, dołączonego do schematu

FOLFOX6 i podawanego przez rok w leczeniu uzupełniającym. Badanie nie wykazało korzyści z takiego postępowania – odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby był porównywalny (77,4% w ramieniu z bewacyzumabem i 75,5% w ramieniu z wyłączną chemioterapią, HR 0,89, $p=0,15$). Skojarzone leczenie było ponadto obciążone znacząco wyższym odsetkiem objawów niepożądanych, typowych dla bewacyzumabu (nadciśnienie, białkomocz, bóle, opóźnienie gojenia ran).

Oksaliplatyna nie poprawia wyników indukcyjnego leczenia raka odbytnicy (abstr. 4007, 4008). Dodana do standardowej przedoperacyjnej chemioradioterapii z pochodnymi fluoropirymidyn nie wpływa na wzrost całkowitych remisji patologicznych, a zwiększa toksyczność. Chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego, bez objawów niedrożności, krwawienia czy perforacji, nie wymagają interwencji chirurgicznej przed rozpoczęciem paliatywnej chemioterapii (abstr. 4030).

Czerniaki – Piotr Rutkowski

Podobnie jak w innych nowotworach również w czerniakach pojawia się szereg badań dotyczących nowych markerów rokowniczych. Wyniki dotyczące markerów molekularnych są jeszcze bardzo wczesne i wymagają potwierdzenia (abstr. 9004 i 9006), ale na szczególną uwagę zasługuje praca europejska z udziałem polskich badaczy (doc. Rutkowski), nagrodzona nagrodą Merit Award, oceniająca przeżycia chorych z minimalnymi (średnica $< 0,1$ mm) przerzutami do wartowniczego węzła chłonnośnego (SN). Biopsja węzła wartowniczego jest obecnie standardową procedurą u chorych na czerniaki złośliwe skóry bez przerzutów do węzłów chłonnych; stwierdzenie przerzutu jakiegokolwiek wielkości w węzle wartowniczym powoduje wykonanie rutynowego uzupełniającego usunięcia węzłów chłonnych tej okolicy (choć w materiale pooperacyjnym komórki nowotworowe znajdowane są tylko w około 20-25% przypadków). Autorzy pracy wykazali, że grubość nacieku (cecha T) związana jest z wielkością przerzutów do SN, a przeżycie specyficzne dla czerniaka w grupie chorych z minimalnymi przerzutami do wartowniczego węzła chłonnośnego jest zbliżone do grupy chorych bez przerzutów do SN. Być może chorzy z tej grupy nie wymagają zatem uzupełniającego usunięcia węzłów chłonnych, zwłaszcza, że analiza usuniętych węzłów wykazała, iż przy obecności minimalnych przerzutów w węzle wartowniczym były one zajęte tylko w 5% przypadków. Badanie to jest wprawdzie analizą retrospektywną, jednak obecnie toczy się badanie kliniczne (MINITUB) pod egidą EORTC, oceniające znacznie minimalnych przerzutów. W styczniu 2010 r. planowane jest opublikowanie nowej, 7. rewizji klasyfikacji stopnia zaawansowania w nowotworach (AJCC) i być może uwzględni ona średnicę mikroprzerzutu w czerniaku na poziomie 0,1 mm.

Obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego jest dobrym markerem skuteczności uzupełniającego leczenia interferonem chorych w stopniu IIB-III. Ciekawa retrospektywna analiza danych 2644 chorych z dwóch

randomizowanych badań klinicznych – EORTC18952 i EORTC18991 wykazała, że uzupełniające leczenie INF wyraźnie poprawia parametry przeżycia – OS, RFS i DMFS – u chorych z owrzodzeniem, natomiast nie przynosi korzyści chorym bez owrzodzenia (abstr. 9007). Ta hipoteza jest obecnie badana w prospektywnym badaniu EORTC 18081. Interferon alfa jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu uzupełniającym; pomimo iż nigdy nie wykazano jego wpływu na całkowite przeżycie, to w wielu badaniach potwierdzono, że wydłuża on czas do nawrotu. Biorąc pod uwagę, że jest to lek o znacznej toksyczności, próby określenia populacji odnoszącej korzyść z leczenia są bardzo cenne. W leczeniu zaawansowanych postaci czerniaków skóry od wielu lat brak jakiegokolwiek postępu. Przedstawiono wiele badań negatywnych, z zastosowaniem chemioterapii (paklitaksel, abstr. 9012) i terapii celowanych (m.in. desatinib – abstr. 9010, bewacyzumab + ewerolimus – abstr. 9027, sorafenib + temsrolimus – abstr. 9026). Pewne nadzieje budzi ipilimumab – przeciwciało anty-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4). Receptor CTLA-4 występuje na powierzchni limfocytów cytotoksycznych i należy do negatywnych regulatorów układu odpornościowego, odpowiadających za tolerancję immunologiczną (mechanizm chroniący nas m.in. przed chorobami autoimmunologicznymi, ale też ograniczający odpowiedź immunologiczną organizmu przeciwko nowotworowi). Jego blokowanie ipilimumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze szczepionkami polipeptydowymi czy cytokinami) promuje przeciwnowotworową aktywność układu immunologicznego. Badania II fazy w leczeniu postaci zaawansowanych wykazują korzyść kliniczną (abstr. 9023, 9033, 9034, 9036), a badanie III fazy w leczeniu uzupełniającym jest w toku.

Duże nadzieje budzi leczenie celowane PLX4032 – doustnym, selektywnym inhibitorem zmutowanej wersji kinazy BRAF (V600E BRAF), enzymu pobudzającego proliferację. Wersja ta powstaje u chorych z mutacją genu BRAF, najczęściej (około 60% ogółu chorych) występującą mutacją w czerniakach. W badaniu I fazy wykazał znaczący odsetek odpowiedzi (50%) i obiecujący czas do progresji (6 mies.) w grupie uprzednio leczonych chorych (abstr. 9000). Kinaza BRAF może się okazać w najbliższych latach ciekawym celem terapeutycznym również w innych nowotworach, gdzie występują mutacje genu BRAF, np. raku jelita grubego czy niektórych postaciach raka tarczycy.

Mięsaki – Piotr Rutkowski

Trwa era molekularnie ukierunkowanych terapii, stosowanych w poszczególnych typach mięsaków tkanek miękkich (MTM). Są to choroby występujące rzadko, a czasem bardzo rzadko, badane grupy chorych są więc nieliczne (czasem kilku chorych). MTM są zwykle odporne na konwencjonalną chemioterapię, zatem wszelkie nowe próby leczenia cieszą się dużym zainteresowaniem. Zwykle są to jednak badania II fazy (abstr. 10503 – przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla insulinopo-

dobnego czynnika wzrostu typu 1 – IGF1R w mięsaku Ewinga, abstr. 10522 – bewacyzumab w *angiosarcoma*, abstr. 10509, 10530, 10575, 10574 – trabectedyna w leczeniu *liposarcoma*, *leiomyosarcoma*, *myxoid liposarcoma*). ARQ197, inhibitor kinazy c-Met wykazuje wysoki odsetek kontroli choroby w *clear cell sarcoma* i *alveolar soft part sarcoma* (abstr. 10502), sunitinib jest aktywny w bardzo rzadkim nowotworze *solitary fibrous tumor* (abstr. 10571), cediranib – doustny inhibitor receptora dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, pozwala uzyskać długotrwałą korzyść kliniczną u chorych na *alveolar soft part sarcoma* (abstr. 10523). Droga nowych leków do rutynowej praktyki klinicznej jest jednak jeszcze dość długa.

Imatinib jest lekiem o wysokiej aktywności w leczeniu *dermatofibroarcoma protuberans* (odsetek obiektywnych odpowiedzi sięga 50%), także z cechami transformacji w kierunku *fibrosarcoma* i jest obecnie standardowym postępowaniem w leczeniu zaawansowanych postaci tego rzadkiego nowotworu (abstr. 10520 – połączona analiza dwóch badań klinicznych II fazy). Lek ten może też poprawić warunki resekcyjności. Odsetki odpowiedzi i parametry przeżycia nie różnią się istotnie u chorych przyjmujących dawkę dobową 400 mg i 800 mg.

Wśród 11 doniesień dotyczących mięsaków kości najciekawsze było badanie z zastosowaniem denosumabu w guzie olbrzymiokomórkowym (abstr. 10510 – 86% odpowiedzi na leczenie). Ten miejscowo agresywny, osteolityczny pierwotny guz kości zbudowany jest z komórek przypominających osteoklasty (wykazujących ekspresję receptora powierzchniowego RANK) i komórek podścieliska (wytworzących ligand dla tego receptora – RANKL – białko należącego do rodziny czynników martwicy nowotworów TNF). Kompleks RANKL-RANK pobudza kaskadę dojrzewania osteoklastu i przyspiesza powstanie w pełni aktywnej komórki resorbacyjnej kości. Denosumab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko układowi RANK-RANKL – neutralizuje jego działanie i prowadzi do zahamowania tworzenia osteoklastów, a tym samym blokuje resorbację kości. Pierwotnie zastosowany w leczeniu osteoporozy, lek ten jest obecnie badany również w chorobach nowotworowych.

W badaniu obejmującym długoletnią obserwację chorych na *osteosarcoma* wykazano, że przed- i pooperacyjna chemioterapia znacząco poprawia przeżycia, przy czym nie ma korzyści z dołączenia ifosfamidu do doksorubicyny i cisplatyny w pierwszej linii, a chemioterapia połączona z resekcją przerzutów może doprowadzić do wyleczenia części chorych w stadium rozsiewu (abstr. 10514).

Po kilku latach owocnych badań nad zastosowaniem imatinibu w leczeniu GIST wkraczamy w erę leczenia uzupełniającego (lek jest zarejestrowany w takim wskazaniu). Zagadnieniu temu poświęcono na kongresie ASCO sesję edukacyjną. Podkreślono, że pomimo obiecujących wyników badań klinicznych III fazy, nadal nie wykazano wpływu takiego postępowania na całkowite przeżycie. Nie określono również postępowania w przypadku mutacji w eksonie 9 KIT. Nie wiemy też, jak długo stosować to

leczenie, a krótki czas obserwacji nie pozwala na ocenę ryzyka późnych powikłań. Z drugiej strony nie należy zapominać, że staranna obserwacja chorych po leczeniu operacyjnym pozwala na wykrycie wczesnych nawrotów i włączenie leczenia imatinibem już przy niedużej masie guza. Toczą się kolejne badania dotyczące leczenia uzupełniającego, których wyniki będą opublikowane w najbliższych latach.

Rak piersi – Jacek Jassem

Najczęściej dyskutowanym tematem na tegorocznym kongresie ASCO były nowe leki molekularne – inhibitory enzymu zwanego polimerazą-1 poli (ADP-rybozy) – PAPR1. PARP1 (*poly (ADP-ribose) polymerase-1*) to jeden z regulatorów naprawy uszkodzeń DNA; wiąże się bezpośrednio z miejscem uszkodzenia DNA i wycina uszkodzone zasady. Ten mechanizm naprawczy nosi nazwę BER (*base-excision repair*). Działa przy uszkodzeniu pojedynczej nici DNA, a jego nieobecność powoduje, że uszkodzenia pojedynczej nici przekształcają się w uszkodzenia obu nici. Z kolei naprawa uszkodzeń obu nici DNA odbywa się m.in. dzięki mechanizmom naprawczym, związanym z genami *BRCA1* i *BRCA2* (rekombinacja homologiczna). Brak sprawnego mechanizmu (np. przy mutacji genu) skutkuje naprawą DNA przy użyciu innych mechanizmów (np. związanych z PARP), bardziej podatnych na błędy, co z kolei prowadzi do niestabilności genomu i zwiększonej predyspozycji do rozwoju nowotworu. Jeśli jednak w komórce nowotworowej pozbawionej prawidłowego genu *BRCA1* zostanie zablokowany mechanizm PARP1, uszkodzenia DNA staną się nieodwracalne i komórka zostanie skierowana na drogę apoptozy. To wyjaśnia, dlaczego wspomniane wyżej inhibitory PARP znalazły miejsce głównie w leczeniu raków z mutacją *BRCA1* oraz raków „potrójnie ujemnych”, w których obok zmniejszonej ekspresji *BRCA1* (z powodu mutacji lub innych mechanizmów, np. metylacji genu promotoryowego) występuje również wzmocniona ekspresja PARP1. Oba typy raków mają wiele innych wspólnych cech – są niskozróżnicowane, mają zmutowany gen P53 i prezentują wrażliwość na leki uszkadzające DNA (np. związki alkilujące, pochodne platyny). W sesji plenarnej na tegorocznym kongresie ASCO przedstawiono dwuramienne badanie II fazy z losowym doбором chorych, oceniające skuteczność BSI-201 – niskocząsteczkowego inhibitora PARP, dodanego do chemioterapii gemcytabina + karboplatyna w leczeniu rozsianego „potrójnie ujemnego” raka piersi (abstr. 3). W badaniu dopuszczono *cross-over*, tzn. chore z progresją w trakcie wyłącznej chemioterapii, mogły one otrzymać BSI-201. W grupie 86 chorych uzyskano 3-krotnie więcej odpowiedzi w ramieniu skojarzonym (48% w porównaniu do 16% przy zastosowaniu wyłącznej chemioterapii, $p=0,002$; korzyść kliniczna – $CR+PR+SD \geq 6$ mies. – odpowiednio 62% i 21%, $p=0,0002$) oraz znamienne lepsze parametry przeżycia (PFS 6,9 mies. vs 3,3 mies., HR 0,342, $p<0,0001$; OS 9,2 mies. vs 5,7 HR 0,348, $p=0,0005$). Równocześnie BSI-201 okazał się lekiem wyjątkowo dobrze tolerowa-

nym – w badaniu I fazy nie osiągnięto granicznej dawki toksycznej. Zwykle w badaniu II fazy nie ocenia się parametrów przeżycia, ponieważ są to mało liczne grupy chorych, jednak w badaniu z BSI-201 różnice były tak duże, że przedstawiono te dane. Trzeba pamiętać, że badanie dotyczyło populacji chorych z wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem – „potrójnie ujemny” rak piersi jest nowotworem o agresywnym przebiegu, z wysokim ryzykiem przerzutów do narządów trzewnych i mózgu, a mediana przeżycia w rozsianej chorobie wynosi 13 mies. (przy 24 mies. w całej populacji rozsianego raka piersi). Brak ekspresji receptorów steroidowych i HER2 powoduje równocześnie, że w tym typie nowotworu nie istniały dotychczas żadne formy leczenia celowanego. Kolejnym badaniem związanym z inhibitorami PARP było jednoramiennie badanie II fazy, oceniające skuteczność i tolerancję olaparibu – doustnego inhibitora PARP, w monoterapii zaawansowanego raka piersi z dziedziczną mutacją *BRCA1/BRCA2* (po nieskuteczności co najmniej jednej linii chemioterapii – abstr. 501). Odpowiedź na leczenie była zaskakująco wysoka (41%), przy niewielkiej toksyczności (zmęczenie, nudności i wymioty).

Na tegorocznym kongresie ASCO pojawiło się też kilka nowych propozycji dla chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Jedną z tych propozycji jest T-DM1 – koniugat trastuzumabu z DM1 – lekiem cytotoksycznym, hamującym powstawanie mikrotubul. Lek ten łączy się z receptorem HER2 z powinowactwem podobnym do trastuzumabu, następnie ulega internalizacji i uwalnia wewnątrzkomórkowo cytostatyki. Zastosowanie T-DM1 u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi z progresją po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem (a w 60% dodatkowo lapatinibem) pozwoliło uzyskać 25% odpowiedzi i 35% korzyści klinicznej, przy akceptowalnej toksyczności (abstr. 1017).

Kolejne opcje terapeutyczne w leczeniu raków HER2-dodatnich to neratynib (HKI-272) – silny drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych, który w skojarzeniu z trastuzumabem może być skuteczniejszy niż każdy z tych leków z osobna (abstr. 1004 – jednoramiennie badaniu I/II fazy u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z progresją po trastuzumabie – ORR 28,5%), pertuzumab – monoklonalne przeciwciało, które hamuje dimeryzację receptora HER2 i wyznacza komórki do zniszczenia przez układ immunologiczny (abstr. 1022 – w połączeniu z trastuzumabem

spowodowało odpowiedź u 24% w populacji, podobnie jak w poprzednim badaniu), czy też BIBM2992 – doustny inhibitor kinazy tyrozynowej dla receptorów naskórkowego czynnika wzrostu HER1 i HER2 (abstr. 1023).

Bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko głównemu mediatorowi angiogenezy – naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu, dodany do taksoidów (paklitaksel – badanie E2100, docetaksel – badanie AVADO), w leczeniu I linii zaawansowanego raka piersi powoduje wydłużenie czasu do progresji, bez wpływu na całkowite przeżycie. Wpływu tego nie wykazano również w prezentowanym w tym roku badaniu RIBBON-1, w którym oceniano korzyść kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii (AC, EC, FAC, FEC, taksoidy, kapecytabina w monoterapii), stosowanymi w zaawansowanym raku piersi (abstr. 1005).

Amplifikacja genu TOP2alfa (gen warunkujący syntezę topoizomery II alfa, enzymu niezbędnego dla replikacji DNA i związanego z mechanizmem oporności wielolekowej; inhibitorami tego enzymu są m.in. antracykliny), oceniona metodą FISH, jest bardzo silnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na antracykliny (abstr. 523 – prospektywna ocena zaburzeń HER2 i TOP2alfa u chorych na raka bez ekspresji receptorów estrogenowych otrzymujących indukcyjne leczenie epirubicyną). Zaburzenie to występuje rzadko (10% badanej grupy chorych) i wyłącznie w rakach z nadekspresją receptora HER2. Kolejne doniesienia potwierdzają wartość innych markerów predykcyjnych dla chemioterapii uzupełniającej, np. kompleksu uPA/PAI-1 (uPA – urokinazowy aktywator plazminogenu, *urokinase-type plasminogen activator*, PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu 1, *plasminogen activator inhibitor 1*), kluczowego czynnika związanego z naciekaniami i tworzeniem przerzutów (abstr. 511, 544 – wysokie stężenie tych enzymów związane jest z korzyścią z uzupełniającej chemioterapii w grupie chorych z cechą pN0), czy też 70-genowego profilu genowego (abstr. 512). Obecnie w raku piersi dostępne są już komercyjnie 3 molekularne testy rokownicze (Tab. I.), przy czym ich kliniczna przydatność nadal jest przedmiotem dużych badań prospektywnych.

Od kilku lat mnożą się doniesienia dotyczące wpływu metabolizmu tamoksyfenu na jego skuteczność i tolerancję. Kluczową rolę w przemianie tamoksyfenu do jego aktywnej formy, endoksyfenu, pełni układ enzy-

Tab. I. Molekularne testy rokownicze w raku piersi

Test	MammaPrint (70 genów)	uPA/PAI1	Oncotype DX (21 genów)
Materiał	Zamrożony lub w medium chroniącym RNA	Zamrożony	Bloczek parafinowy
Ocena	Retrospektywna	Prospektywna; badanie III fazy	Retrospektywna; badanie III fazy
Badanie prospektywne	MINDACT	Chemo N0 NNBC-3	TAILORx
Cena testu	3.820\$	280\$	4.200\$
Chore z niskim ryzykiem	45%	44%	40-54%

mów wątrobowych – cytochrom CYP2D6. Skuteczność tego procesu zależy od 2 elementów – polimorfizmu genu CYP2D (obecnie znamy około 100 form) oraz jednoczasowego stosowania leków-inhibitorów CYP2D6 (głównie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI). W przypadku współlistnienia koincydencji obu elementów skuteczność leczenia tamoksyfenem jest bardzo niska. Zmniejszenie skuteczności tamoksyfenu pod wpływem innych inhibitorów CYP2D6 stwierdzono w amerykańskim badaniu na dużej grupie chorych (abstr. 508), ale nie mniej ważne dla wyników leczenia jest zrealizowanie pełnego planu podawania leku (abstr. 509). W trakcie leczenia tamoksyfenem należy unikać stosowania inhibitorów SSRI, a w celu łagodzenia „uderzeń gorąca” stosować leki o niewielkim wpływie na jego skuteczność.

Nowotwory układu chłonnego – Renata Zaucha

W ostatnich latach obserwowany jest szybki wzrost zachorowalności na chłoniaki złośliwe, co zapewne ma związek ze starzeniem się społeczeństw. Chłoniaki grudkowe to grupa bardzo zróżnicowana klinicznie, morfologicznie i rokowniczo. Zwykle nowotwory te rozpoznawane są w zaawansowanych stadiach. Uzyskuje się wprawdzie długoletnie przeżycia, ale nadal nie ma metody pozwalającej osiągnąć wyleczenie. Pewne nadzieje wiąże się z wprowadzeniem szczepionek przeciwchłoniakowych. Powstają one na bazie immunoglobulin wytwarzanych przez tzw. *heterohybridoma* – komórki chłoniakowe sprzężone z komórkami szpiczaka. Tego typu szczepionka, BiovaxID, znamienne wydłuża czas wolny od choroby w grupie chorych na zaawansowane chłoniaki grudkowe, u których osiągnięto co najmniej roczną całkowitą remisję (abstr. 2 – badanie III fazy, Biovest). Należy dodać, że wcześniejsze badania III fazy (Genitop i Favril) nie wykazały korzyści ze stosowania szczepionek, a zatem obecne wyniki wymagają potwierdzenia.

Skutecznym leczeniem chłoniaków rozlanych z komórek B (DLBCL) jest chemioterapia zawierająca antracykliny, skojarzona z rituksymabem, nadal jednak wiele problemów pozostaje nierozwiązanych, m.in. jak często podawać chemioterapię, jak długo stosować rituksymab, czy profilaktycznie napromieniać OUN? Podobnie, jak w chłoniakach grudkowych, nie określono żadnych biomarkerów pozwalających indywidualizować postępowanie w tej grupie chorych. Skuteczność schematu R-CHOP, podawanego co 14 dni (wspartego czynnikami wzrostu), jest porównywalna z podawaniem co 21 dni pod względem odsetka całkowitych remisji, ale jest on mniej toksyczny (abstr. 8506 – wstępne wyniki, mediana obserwacji 14 mies., pierwszoplanowy punkt końcowy – odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych będzie przedstawiony za 2 lata). W leczeniu II linii przed planowaną wysokodawkową chemioterapią, uzupełnioną przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej, stosuje się 2 schematy: R-DHAP oraz R-ICE. W badaniu bezpośrednio je porównującym wykazano, że mają podobną skuteczność, choć schemat R-DHAP okazał

się nieco bardziej toksyczny. Stwierdzono również, że stosowanie rituksymabu w I linii leczenia zmniejsza skuteczność leczenia II linii (abstr. 8509). Epratuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD22, dodany do leczenia R-CHOP wykazał w badaniu II fazy zadowalającą skuteczność i dobrą tolerancję, co jest podstawą do dalszej oceny tego leku w badaniach III fazy (abstr. 8508).

Chłoniaki z komórek NK/T to rzadka postać chłoniaka, charakteryzująca się występowaniem wielolekowej oporności. Brak jest standardów postępowania, stosowanie chemioterapii z antracyklinami jest nieskuteczne, 2 lata po radioterapii przeżywa zaledwie co drugi chory. Próba leczenia skojarzonego – radioterapia i chemioterapia bez antracyklin (schemat DeVIC – karboplatyna, etopozyd, ifosfamid, deksametazon) – pozwala uzyskać 78% dwuletnich przeżyć, ale jest ono obarczone znaczną toksycznością (zapalenia błon śluzowych, zakażenia, abstr. 8549).

Późne powikłania po radioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaka Hodgkina skłaniają do ciągłych dyskusji na temat rzeczywistej korzyści z takiego leczenia. Retrospektywna analiza populacyjna, przeprowadzona na podstawie danych z SEER (*surveillance, epidemiology and end results registry*), obejmująca niemal 10 tys. chorych w stopniu I i II, leczonych w latach 1990-2004, z których połowa otrzymała radioterapię, wykazała, że metoda ta znamienne poprawia wyniki w odniesieniu do OS – HR 0,537 i CSS (*cancer specific surveillance*) – HR 0,437 (abstr. 8511). Podobne wyniki pochodzą z badań randomizowanych, zatem nie należy rezygnować z radioterapii w uzupełnieniu chemioterapii we wczesnych postaciach chłoniaka Hodgkina, zwłaszcza że nowe techniki radioterapii pozwalają na zmniejszenie ryzyka późnych powikłań.

Leczenie wspomagające – Renata Zaucha

Pojęcie najlepszego leczenia wspomagającego (*best supportive care* – BSC) jest powszechnie rozumiane jako postępowanie, które ma przynosić choremu ulgę w chorobie i poprawiać jakość życia. W wielu badaniach oceniających nowe leki stanowi ono ramię kontrolne. Nie ma precyzyjnej definicji BSC, a w wielu badaniach nie jest ono wcale zdefiniowane. W analizie 43 prospektywnych badań klinicznych, porównujących leczenie z BSC, i wykazano, że w 42 spośród 43 ocenianych badań zakres i rodzaj tego leczenia pozostawiono do decyzji lekarza, bez żadnych dodatkowych wytycznych (abstr. 9639).

Kardiotoksyczność, temat aktualny w onkologii od lat i istotny w związku z upowszechnieniem się terapii celowanych, dotyczy coraz większej grupy chorych. Nie odnotowuje się natomiast postępu ani w zakresie diagnostyki, ani leczenia. Nadal brak zdefiniowanych czynników predykcyjnych dla wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego, nie są znane metody wykrywania niewydolności serca we wczesnej, bezobjawowej fazie, a ponadto objawy kliniczne (duszność, obrzęki nóg, kaszel, nykturia, zaburzenia pamięci, zmęczenie, spadek tolerancji wysiłku,

bezsensowność) często mogą być mylone z objawami choroby nowotworowej. Problem niewydolności serca jest przez onkologów niedoceniany, a większość chorych z objawami leczonych poza badaniami klinicznymi nie otrzymuje prawidłowej diagnostyki i leczenia (abstr. 9527 – analiza retrospektywna aptecznej bazy danych chorych leczonych antracyklinami i/lub trastuzumabem w Stanford). Podkreślono również, iż w onkologii do oceny niewydolności serca wykorzystywana jest skala NYHA (*New York Heart Association*), uważana przez kardiologów za nieaktualną, przede wszystkim dlatego, że nie obejmuje ona chorych z grupy ryzyka. Należy stosować skalę ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), powszechną w środowisku kardiologów od 9 lat!, która w grupie A ujmuje chorych z ryzykiem niewydolności, bez obecnych zaburzeń funkcji serca i są to w dużej mierze chorzy leczeni antracyklinami, trastuzumabem czy inhibitorami kinaz tyrozynowych. Należy pamiętać, że niewydolność serca z zachowaną prawidłową frakcją wyrzutową (jedyne parametry oceniane w praktyce) – CHF-PEF – jest częsta i wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, występuje głównie w starszym wieku, częściej u kobiet, zwłaszcza przy towarzyszącym nadciśnieniu, cukrzycy i otyłości. Istotną jest zatem odpowiedź na pytanie, czy chorzy z ryzykiem niewydolności serca (grupa A wg ACC/AHA) powinni otrzymywać profilaktycznie beta-blokery, inhibitory konwertazy czy inhibitory receptora angiotensyny. Niestety brakuje danych z badań prospektywnych w grupie chorych na nowotwory, a badania w innych grupach nie dały jednoznacznych wyników.

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (*venous thromboembolism* – VTE) w nowotworach jest wysokie, zależne od typu nowotworu, zaawansowania oraz stosowanego leczenia (w raku płuca ogółem około 4%, ale u chorych na szpiczaka, otrzymujących chemioterapię i talidomid, nawet 35%). Profilaktyczne stosowanie drobnocząsteczkowych heparyn (*low-molecular-weight heparin* – LMWH) nie jest jednak zalecane, ponieważ nasila ryzyko krwawień (abstr. 9537 – metaanaliza badań, w których oceniono ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych lub poważnych krwawień). Konieczne jest natomiast poszukiwanie markerów wysokiego ryzyka rozwinięcia VTE. Przytoczono też opublikowaną w marcu tego roku w *Thrombosis Research* pracę R. Sud i wsp., której autorzy podali prosty algorytm oceny ryzyka VTE, poddany walidacji na dużej grupie chorych (tab. 2.). Według tego algorytmu wskaźnik 0 wiąże się z ryzykiem VTE 0,3-0,8%, wskaźnik 1-2 – 1,8-2,0%, natomiast wskaźnik >2 6,7-7,1%.

Dysfunkcja jajników lub jąder, będąca konsekwencją hormonoterapii stosowanej w leczeniu raka piersi lub raka stercza, jest przyczyną utraty masy kostnej, prowadzącej do osteopenii i osteoporozy. W badaniach III fazy wykazano znamienne korzyści z profilaktycznego stosowania bifosfonianów i preparatów wapnia i witaminy D3. Nową opcją terapeutyczną dla poprawy gęstości kości może okazać się denosumab, opisany już w rozdziale „Mięśaki” (abstr. 9520). Nie należy jednak zapominać, że najważniejszym czynnikiem zapobiegającym utra-

Tab. II. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych

Cecha	Wskaźnik ryzyka
Lokalizacja nowotworu	
Żołądek, trzustka	2
Płuco, NHL, narząd rodny, pęcherz moczowy	1
Płytki ≥ 350 G/l	1
Hb < 10 g/dl	1
WBC > $11 \times 10^9/l$	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

cie masy kostnej jest ruch i regularny wysiłek fizyczny (abstr. 9610).

Nowotwory ginekologiczne – Aleksandra Łacko

Wśród doniesień na temat nowotworów ginekologicznych dominowały, jak co roku, prace dotyczące raka jajnika. Rak jajnika pozostaje nowotworem źle rokującym – pomimo znacznego odsetka klinicznych i patologicznych całkowitych remisji po I linii leczenia, u 80% chorych dochodzi do nawrotu. W tym stadium choroba jest nieuleczalna i tylko 20-40% chorych przeżywa 5 lat. Leczenie nawrotów raka jajnika było przedmiotem doniesienia (abstr. 1) przedstawionego w sesji plenarnej, oceniającego skuteczność wczesnej chemioterapii II linii w porównaniu do opóźnionej chemioterapii u chorych z biochemicznym nawrotem raka jajnika (tj. wyłączeniem podwyższeniem stężenia markera Ca-125). Glikoproteina Ca-125 jest markerem przydatnym nie tylko w rozpoznawaniu raka jajnika, ale jest również wykorzystywana w badaniach przesiewowych w grupach wysokiego ryzyka i monitorowaniu odpowiedzi. Jest również czułym wskaźnikiem nawrotu, często poprzedzającym o kilka miesięcy wystąpienie objawów klinicznych i na całym świecie jest regularnie oznaczana u chorych po leczeniu raka jajnika. W badaniu MRC OV05/EORTC 55955 w grupie chorych z całkowitą remisją i prawidłowym stężeniem Ca-125 po I linii leczenia oznaczano (w sposób zaślepiony) to stężenie co 3 mies. i przy wartości dwukrotnie przekraczającej normę chore przydzielano losowo do ramienia z natychmiastową chemioterapią lub z chemioterapią opóźnioną, stosowaną w momencie wystąpienia objawów klinicznych nawrotu. Wykazano, że w pierwszym ramieniu leczenie II linii rozpoczynano 4,8 mies. wcześniej, a leczenie III linii 4,6 mies. wcześniej. Wczesne leczenie nie miało jednak wpływu na czas przeżycia (HR 1,00, p=0,98) i nie poprawiło jakości życia chorych. Czy zatem należy proponować chorym odstępianie od regularnego oznaczania Ca-125 i zapewnić je, że to badania nie przynosi im korzyści? Chyba jeszcze nie pora na „pogrzebanie” znaczenia Ca-125 w monitorowaniu chorych w remisji. Nie można bowiem zapominać, że część chorych z wczesnym nawrotem może być doszczętnie leczona operacyjnie (dotyczy to zwłaszcza chorych w dobrym stanie sprawności i bez wodobrzusza) i w tym przypadku wczesne rozpoznanie

nawrotu, przed wystąpieniem objawów może poprawić losy chorych. Nie należy też zapominać, że chore są bardzo przywiązane do oznaczania Ca-125 i powszechnie uważają, iż regularne wykonywanie tego badania wpływa na wydłużenie życia, co dobitnie obrazuje, jak dalece oczekiwania chorych różnią się od rzeczywistych możliwości medycyny (abstr. 5522). Z drugiej strony warto też wspomnieć o tym, że około 2% przypadków wzrostu Ca-125 to wyniki fałszywie dodatnie i nie towarzyszy im nawrót.

Stosowanie schematów trójlekowych w leczeniu I linii nie poprawia przeżyć i nadal standardem pozostaje dwulekowy schemat – paklitaksel+ pochodna platyny. Przeprowadzono wiele badań (m.in. z dołączeniem epirubicyny, liposomalnej doksorubicyny, czy topotekanu), jednak próby te były nieskuteczne. Podobny wynik uzyskano w przedstawionym w tym roku badaniu z gemcytabiną, dodaną do schematu TC – połączenie 3 leków nie miało wpływu na całkowite przeżycie, natomiast okazało się bardziej toksyczne (abstr. 5510). Liposomalna pegylowana doksorubicyna (podawana zamiast paklitakselu z intencją uniknięcia neurotoksyczności) w połączeniu z karboplatiną jest być może nie mniej aktywnym schematem niż standardowy schemat TC i posiada odmienny profil toksyczności (abstr. 5508 – leczenie I linii i 5509 – leczenie nawrotu).

Olaparib, inhibitor PARP (omówiony już w rozdziale „Rak piersi”) okazał się obiecującym lekiem u chorych na zaawansowanego raka jajnika z mutacją genu *BRCA2*, uprzednio intensywnie leczonych – mediana linii leczenia wyniosła 3 (abstr. 5500, jednoramienne badanie II fazy, w którym wykazano 33% odpowiedzi, przy czym odsetek ten był wyraźnie wyższy wśród chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny, PFS prawie 6 mies., a czas trwania odpowiedzi prawie 10 mies., przy dobrej tolerancji).

Standardem leczenia raka szyjki macicy pozostaje chemioradioterapia, poprawia ona kontrolę miejscową i wydłuża przeżycie, co potwierdzono licznymi badaniami. Nadal jednak wątpliwości budzi optymalny dobór leków i schematów leczenia oraz ich wpływ na rozsiew narządowy (wg danych z SEER względne ryzyko tego rozsiewu po 5 latach wynosi 57,5%). Dodanie gemcytabiny (traktowanej jako radiocuczulacz i lek synergicznie działający z cisplatiną) do klasycznej chemioradioterapii i podanie dodatkowo chemioterapii uzupełniającej po zakończeniu skojarzonego leczenia pozwala poprawić odsetek trzyletnich przeżyć wolnych od progresji (74,4% vs 65%, $p=0,029$) i całkowitych (78,2% vs 69,1% $p=0,022$), ale za cenę większej toksyczności (abstr. 5507). Postępowanie takie, zwłaszcza dodatkowa chemioterapia zastosowana po leczeniu skojarzonym, wymaga dalszych badań.

Biopsja węzła wartowniczego w leczeniu wczesnego raka sromu jest metodą o znacznej czułości i pozwala uniknąć powikłań limfadenektomii (abstr. 5505), natomiast w leczeniu wczesnego raka szyjki macicy pozostaje metodą doświadczalną (abstr. 5506).

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego – Rafał Dziadziuszko

Pojawia się wiele badań (głównie II fazy) dotyczących nowych leków w leczeniu glejaka wielopostaciowego, jednak nie wykazano w nich poprawy przeżyć. Bewacyzumab, wykazujący działanie antyangiogenne, a także przeciwobrzękowe został zarejestrowany przez FDA w maju 2009 r. do leczenia nawrotowych glejaków wielopostaciowych. Próba zastosowania tego leku w I linii leczenia w skojarzeniu z temozolamidem i radioterapią wykazała poprawę czasu do progresji bez wpływu na całkowite przeżycie i kosztem wyższego ryzyka poważnych działań niepożądanych – zakrzepice, zatorowości płucne, perforacje przewodu pokarmowego (abstr. 2000; jednoramienne badanie II fazy z kontrolą historyczną; PFS 13 mies. vs 8 mies. w grupie historycznej, $p=0,03$, OS 21 mies. vs 25 mies., $p=0,4$). Nieliczne nowe leki (talampanel – lek przeciwdrgawkowy III generacji, cilengityd – selektywny inhibitor integryn, błonowych receptorów uczestniczących w kontroli migracji, różnicowania i angiogenezy, poly ICLC – immunomodulator aktywujący wytwarzanie interferonu i aktywujący komórki NK) pozwalają uzyskać dłuższe przeżycie całkowite, ale tylko w porównaniu do kontrolnej grupy historycznej (abstr. 2003). Być może jednak warto zapamiętać te nazwy, bo część tych leków jest obecnie przedmiotem badań III fazy.

Z punktu widzenia praktyki klinicznej znacznie ważniejsze są jednak wyniki badania EORTC 22952-26001, oceniającego skuteczność radioterapii na obszar całego mózgu (WBRT), po leczeniu operacyjnym lub radiochirurgii z powodu 1-3 przerzutów do mózgu w przebiegu litych guzów (abstr. 2008). Autorzy wykazali, że napromienianie całego mózgu w tej grupie chorych pozwala na wydłużenie czasu do progresji (4,6 mies. w porównaniu do 3,4 mies. w grupie wyłącznie operowanej lub poddanej radiochirurgii, $p=0,002$), zmniejszenie ryzyka progresji śródczaszkowej 31% vs 54% w ciągu 2 lat, $p<0,0001$) i nie zwiększa ryzyka późnych powikłań ze strony OUN, jednak nie wydłuża całkowitego przeżycia (9,5 mies. vs 10 mies.). Autorzy badania zalecają stosowanie uzupełniającej WBRT w grupie chorych z guzami litymi (z wyłączeniem drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaków, guzów zarodkowych, białaczek i szpiczaka) z 1-3 przerzutami do mózgu, z lokalizacją poza pniem mózgu lub oponami, ze stabilną chorobą poza OUN, w dobrym stanie sprawności (PS 0-2).

Nowotwory układu moczowego – Piotr Potemski

Rak nerki o utkaniu mięsakowym stanowi ok. 10% wszystkich nowotworów nerki i jest chorobą o wyjątkowo złym rokowaniu. Leczenie cytokinami jest nieskuteczne i nie ma ustalonych standardów postępowania. Leczenie doksorubicyną i gemcytabiną pozwala uzyskać kilkanaście procent obiektywnych odpowiedzi z medianą czasu do progresji około 4 mies., czasu przeżycia całkowitego prawie 9 mies. (abstr. 5038).

Poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) u chorych na zaawansowanego raka nerki leczonych sunitynibem oraz dłuższy niż rok czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia okazały się korzystnymi czynnikami dla całkowitego czasu przeżycia (abstr. 5042).

Bewacyzumab dodany do interferonu w leczeniu przerzutowego raka nerki istotnie wydłuża czas wolny od choroby, ale nie wpływa na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (CALGB 90206 i AVOREN), w których parametr ten był pierwszorzędnym punktem końcowym (abstr. 5019, 5020). Przedstawiono również retrospektywne analizy podgrup utworzonych według kryteriów Motzera, jednak w żadnej z nich nie wykazano wpływu na całkowite przeżycie (wyjątek stanowi jedynie grupa 112 spośród 732 chorych w badaniu CALGB 90206, u których nie usunięto nerki, wykazano tu bowiem znamienne wydłużenie mediany OS do 15,4 mies. w porównaniu do 9,4 mies. przy leczeniu interferonem w monoterapii). Bez wątpliwości identyfikacja chorych na podstawie czynników klinicznych jest niewystarczająca i należy poszukiwać molekularnych czynników predykcyjnych (być może będą to polimorfizmy VEGF).

Nowym, ciekawym lekiem jest pazopanib – multipotentny inhibitor kinaz tyrozynowych VEGFR, PDGFR, c-kit, który wykazał znamienne dłuższy czas do progresji w porównaniu z placebo w całej grupie chorych, zarówno w leczeniu I, jak i II linii oraz czas całkowitego przeżycia (abstr. 5021, analiza OS ma charakter wstępny). Wątpliwości budzi zastosowanie placebo w ramieniu kontrolnym (zwłaszcza w I linii). Obecnie jednak toczy się randomizowane badanie III fazy, porównujące ten obiecujący lek z sunitynibem w leczeniu I linii.

Wieloletnia obserwacja kliniczna chorych po radykalnej prostatektomii wykazała, że wzrost stężenia PSA (tzw. nawrót biochemiczny) może znacznie wyprzedzać (1-14 lat) wystąpienie objawów klinicznych (abstr. 5008). Nadal brak dowodów, by leczenie nawrotu biochemicznego wydłużało przeżycie.

Przedstawiono wiele badań I i II fazy, oceniających nowe leki w zaawansowanym hormonoopornym raku gruczołu krokowego i wykazano m.in., że OX401 – kustirsen – nukleotyd antysensowy, dodany do chemioterapii docetaksel + prednizon wydłuża całkowite przeżycie (abstr. 5012 – badanie II fazy z randomizacją), natomiast octan abirateronu, nieodwracalny inhibitor CYP17, jest aktywny w grupie chorych uprzednio leczonych docetakselem (abstr. 5047, badanie III fazy jest w toku). Pojawiają się również nowe formy hormonoterapii w tej postaci raka, co jest uzasadnione faktem, że w tzw. hormonoopornym raku gruczołu krokowego nadal istotną rolę odgrywa regulacja syntezy androgenów i receptora androgenowego w przerzutach. W przerzutach bowiem dochodzi do zwiększonej ekspresji genów kodujących enzymy szlaku syntezy androgenów i receptora androgenowego oraz zmniejszonej ekspresji genów kodujących enzymy inaktywujące androgeny (abstr. 5002). Nadal zatem funkcjonuje tutaj przekazywanie sygnału za pośrednictwem androgenów. MDV3100, antyandro-

gen 2. generacji, który blokuje receptor androgenowy i indukuje apoptozę, jest lekiem aktywnym w raku gruczołu krokowego (abstr. 5011, badanie III fazy z docetakselem jest w toku). Dasatinib, inhibitor kinaz tyrozynowych SRC, jest również aktywny, a ponadto hamuje aktywność osteoklastów. W połączeniu z docetakselem (z którym nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych) pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi (42% częściowych remisji, potwierdzonych RECIST, ORR 68%), przy zadowalającej tolerancji (abstr. 5061). Badanie III fazy (porównanie leczenia skojarzonego z monoterapią docetakselem) jest w toku.

W metaanalizie 4 prospektywnych badań randomizowanych, obejmujących 3148 chorych, dotyczących czasu trwania hormonoterapii skojarzonej z radykalną radioterapią miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, porównano leczenie krótkotrwałe (≤ 6 mies.) i długotrwałe (≥ 8 mies.; abstr. 5128). Wykazano, że dłuższe leczenie zmniejsza ryzyko biochemicznego nawrotu (HR 1,42, $p=0,004$), zgonu zależnego od nowotworu (HR 1,41, $p=0,003$), miejscowego (HR 1,87 $p=0,004$) i odległego nawrotu (HR 1,77, $p=0,007$), nie ma natomiast wpływu na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 1,11, $p=0,29$), co prawdopodobnie wynika z faktu, że długotrwałe leczenie antyandrogenowe zwiększa znacznie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia.

Standardem leczenia I linii u chorych na nienasienniakowate zarodkowe guzy jąder pozostaje klasyczny schemat BEP z pięciodniowym podawaniem cisplatyny, a przedstawione próby modyfikacji tego leczenia nie wykazały korzyści (abstr. 5015, 5016). Wysokodawkowa chemioterapia z późniejszym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych krwi obwodowej jest skuteczną terapią ratunkową dla chorych na nawrotowe lub odporne zarodkowe guzy jąder, zwłaszcza w grupie z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (umieszczenie pozajądrowe, szczególnie w śródpiersiu, progresja w trakcie leczenia I linii, AFP ≥ 1000 , betaHCG ≥ 1000 , przerzuty do wątroby, mózgu czy kości). Zalecane jest podanie 2 lub nawet 3 kursów wysokodawkowej chemioterapii, co pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka długoletnich przeżyć całkowitych i wolnych od choroby (abstr. 5027, 5028, 5030). Zastosowanie takiego leczenia w drugim nawrocie (a zatem w grupie chorych o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu) pozwala uzyskać 5-letnie przeżycie całkowite u 17% chorych (abstr. 5082).

Radioterapia – Monika Rucińska

Poprawy wyników radioterapii upatruje się w zmniejszeniu napromienianej objętości, zwiększeniu dawki i skróceniu czasu leczenia. Jednym z szeroko dyskutowanych tematów w ostatnim czasie jest częściowe napromienianie piersi po oszczędzającym leczeniu operacyjnym. Uzupełniająca radioterapia zmniejsza odsetek miejscowych wznów (w skali 10 lat z 25-35% do 8-10%). Pomimo, że wznowy zlokalizowane są głównie (w 60%) w tym samym kwadrancie, to jednak standardem jest napromienianie całej piersi, co wynika z prawdopodobieństwa istnienia

mikroskopijnych ognisk raka poza tym kwadrantem (dane z badań histopatologicznych amputowanych gruczołów). Metaanaliza 3 badań (1140 chorych), porównujących częściowe (PBI) i całkowite (WBRT) napromienianie uzupełniające chorych na wczesnego raka piersi (T 1-2, N 0-1), nie wykazała różnic w odniesieniu do OS, częstości przerzutów odległych i do nadobojczykowych węzłów chłonnych, natomiast u chorych po PBI znamienne częściej występowały nawroty w pachowych węzłach chłonnych ($p < 0,0001$) oraz łoży po usuniętym guzie ($p = 0,001$), co być może wynika z błędu geograficznego przy podawaniu *boostu* (abstr. 532). Planowane są dalsze badania z losowym doбором chorych, dotyczące tego zagadnienia, w grupie chorych dobrze rokujących (wiek > 50 lat, $T \leq 2$ cm, $pN0$, rak przewodowy z ekspresją ER). Tymczasem jednak PBI pozostaje leczeniem doświadczalnym.

Zmniejszenie objętości napromienianej w raku pęcherza moczowego pozwala na podanie wyższej dawki przy akceptowalnej toksyczności i bez wpływu na miejscową kontrolę, przeżycie całkowite i czas do progresji, pozwala natomiast znamienne zmniejszyć odsetek późnych powikłań (abstr. 5022). Śródoperacyjna radioterapia w raku piersi pozwala na skrócenie czasu leczenia, a co za tym idzie – zmniejszenie ryzyka błędu geograficznego i zmniejszenie dawki podanej na skórę i drugą pierś. W ten sposób można uzyskać lepszy estetyczny efekt przy zachowaniu zadowalających wskaźników kontroli miejscowej oraz czasu przeżycia całkowitego i wolnego od choroby przy niewielkim odsetku późnych powikłań (abstr. 626). Paliatywna radioterapia przerzutów do kości za pomocą jednej frakcji (8 Gy) wydaje się być równie skuteczna (efekt przeciwbólowy, parametry przeżycia) jak leczenie frakcjonowane, jednak w odniesieniu do lokalizacji przerzutów w kregostupie może wiązać się z wyższym odsetkiem uszkodzeń rdzenia (abstr. 9521). Metoda ta w tej lokalizacji powinna być zalecana u chorych źle rokujących, z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (abstr. 9522).

Stwierdzenie mikroprzerzutów w węźle wartowniczym u chorych na raka piersi we wczesnym stadium związane jest z koniecznością usunięcia pachowych węzłów chłonnych i ewentualnie dodatkowo napromieniania, postępowanie takie pozwala bowiem istotnie obniżyć ryzyko nawrotu. Rola radioterapii wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach z losowym doбором chorych. W grupie chorych z obecnością izolowanych komórek w węźle wartowniczym można odstąpić od leczenia miejscowego przy współistnieniu innych korzystnych czynników rokowniczych – stopień zróżnicowania 1-2, obecność receptorów steroidowych – (abstr. 506 – badanie MIRROR – analiza przeprowadzona na podstawie danych z rejestru chorych w Holandii). Obecnie toczy się randomizowane badanie kliniczne EORTC, porównujące radioterapię i leczenie chirurgiczne u chorych z makroskopowymi przerzutami w węźle wartowniczym. Wynik tego badania może mieć duże znaczenie praktyczne, bowiem obie metody różnią się istotnie w aspekcie sprawności chorej po leczeniu.

Przerzuty do mózgu występują u około 20-50% chorych na NDRP, połowa z tych chorych umiera z powodu progresji przerzutów w tej lokalizacji. We wcześniejszych badaniach wykazano, że profilaktyczne napromienianie zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu. W prezentowanym w tym roku doniesieniu potwierdzono tę zależność (redukcja ilości zdarzeń w ciągu roku z 18% do 7,7%, HR 2,35 dla chorych nie napromienianych, $p = 0,004$) jednak wykazano również, że takie postępowanie nie wydłuża przeżycia (abstr. 7506 – randomizowane badanie RTOG 0214). Dane dotyczące jakości życia chorych uczestniczących w tym badaniu będą prezentowane w późniejszym terminie.

Miscellanea – Rafał Dziadziuszko

„Wczesne badanie kliniczne” na kongresie ASCO, to sesja poświęcona badaniom I i II fazy nad nowymi lekami. Część prezentowanych badań dotyczy preparatów, które są i pozostaną w przyszłości jedynie „ciekawostkami”, ale część dotyczy leków, które w najbliższej przyszłości będą oceniane w badaniach III fazy i wejdą na stałe do praktyki klinicznej.

PF02341066, nowy doustny inhibitor kinazy tyrozynowej ALK (zidentyfikowanej pierwotnie w chłoniakach anaplastycznych, stąd nazwa *anaplastic lymphoma kinase*) oraz szlaku c-MET, wcześniej nie badany u ludzi, okazał się w badaniu I/II fazy lekiem dobrze tolerowanym i aktywnym (53% częściowych i długotrwałych, niemal dwuletnich częściowych remisji i 26% stabilizacji w grupie 19 chorych z zaawansowanym NDRP, ALK-dodatniego, abstr. 3509). To badanie jest kolejnym przykładem, że w dobrze wyselekcjonowanych grupach chorych biologiczne terapie celowane pozwalają na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi i długotrwałych remisji. Wprawdzie ekspresja kinazy ALK w NDRP/typ gruczołowy wynosi około 5%, jednak biorąc pod uwagę liczebność ogólnej populacji, dobrze ukierunkowany lek może przynieść korzyść dużej grupie tych chorych.

Inhibitor kinazy tyrozynowej Wee-1 – białka związanego z regulacją cyklu komórkowego – w badaniach I fazy okazał się obiecującym lekiem, pozwalającym w skojarzeniu z cytostatykami, uzyskać względnie wysoki odsetek stabilizacji w grupie uprzednio intensywnie leczonych chorych na guzy lite, przy zadowalającej tolerancji (abstr. 3510).

Koszty opieki i leczenia chorych onkologicznych stale rosną. Zwiększa się liczba badań i wynikających z nich nowych, kosztownych terapii. Analiza korzyści z zastosowanego na przestrzeni ostatnich 3 dekad leczenia i związanych z tym kosztów wykazała, że bezwzględny zysk kliniczny w badaniach III fazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi i raka jelita grubego zmalał w ostatniej dekadzie (1996-2007), wynosił zaledwie 1,3-2,7%, a w odniesieniu do leczenia postaci zaawansowanych był jeszcze mniejszy, podczas, gdy koszty leczenia w tym okresie wzrosły 100-krotnie (abstr. 6513).

Leczenie z powodu choroby nowotworowej w dzieciństwie skutkuje wzrostem ryzyka wystąpienia wtórnych

nowotworów w wieku dorosłym (9,3% w czasie 30 lat). Wyleczeni często zgłaszają się do lekarza z zapytaniem o odpowiednią profilaktykę i stosowne badania przesiewowe. Retrospektywna analiza wykazała, że zgodność postępowania lekarzy z zaleceniami (podanymi na stronie www.survivorshipguidelines.com), dotyczącymi wykrywania raka jelita grubego, raka piersi i raka skóry jest niewielka (abstr. 6501 – dane o ponad 8 tys. osób leczonych onkologicznie przed ukończeniem 21 r.ż. w 26 ośrodkach amerykańskich i kanadyjskich).

Ta sesja zakończyła tegoroczne „Spotkanie po ASCO”. Wszystkie wykłady w wersji wirtualnej dostępne są na stronie www.poasco.pl.

Zapraszamy za rok, w dn. 2-3 lipca 2010 r. Jubileusz 10-lecia „Spotkania...” już blisko.

Dr n. med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii
45-060 Opole, ul. Katowicka 66a
e-mail: brad@onkologia.opole.pl