

Spotkanie po ASCO 2008

W ostatni weekend czerwca, w dniach 27-28 czerwca 2008 r. w Gdyni, po raz siódmy odbyło się „Spotkanie po ASCO”. Tradycyjnie kilka tygodni po Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) środowisko polskich onkologów mogło zapoznać się z najnowszymi doniesieniami i wynikami badań prezentowanych na tej największej na świecie konferencji z dziedziny onkologii klinicznej. W tegorocznym kongresie w Chicago wzięło udział 34 tys. osób, przy czym ponad połowa uczestników pochodziła spoza Stanów Zjednoczonych. Zaprezentowano ponad 4 tys. prac, wybór prac do przedstawienia na „Spotkaniu” był zatem bardzo trudny. Wykładowcy skupili się głównie na doniesieniach ustnych i dotyczących w większości wyników dużych badań klinicznych. Miłym akcentem było przedstawienie podczas otwarcia „Spotkania” osiągnięć Polaków. Nasi koledzy zaprezentowali w tym roku na kongresie ASCO 26 prac, w tym 1 w formie doniesienia ustnego (Dr Renata Duchnowska z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie). Dwoje Polaków zostało uhonorowanych nagrodą Merit Awards (dr Renata Duchnowska i dr Marcin Skrzypski z Akademii Medycznej w Gdańsku), 1 osoba otrzymała grant w programie IDEA (dr Piotr Wysocki z Akademii Medycznej w Poznaniu).

Biologia molekularna – prof. C. Szczylik

Większość badań klinicznych dotyczących biologii molekularnej to nadal badania I i II fazy i ich wyniki nie zmieniają codziennej praktyki lekarskiej. Jednak nieustający postęp w tej dziedzinie pozwala tymczasem coraz lepiej poznać biologię nowotworu. Procesem o bardzo dużym znaczeniu jest zdolność komunikowania się komórki nowotworowej z otoczeniem, m.in. poprzez wzajemne oddziaływania receptorów (*cross-talk*). Od dawna wiadomo, że komórki nowotworowe wytwarzają czynniki wzrostu dla siebie samych oraz receptory dla tych czynników. Wydzielają też szereg substancji do otoczenia, które pobudzają je do współpracy z guzem, np. w procesie przylegania komórek nowotworowych do śródbłonka naczyń, ich migracji, czy w angiogenezie. Większość nowoczesnych terapii celowanych (powstałych na podstawie badań z zakresu biologii molekularnej) to terapie „jednocelowe”, skierowane na jeden receptor lub enzym. Mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój nowotworu jest wiele, stąd ograniczona wydolność terapii celowanych. Każdy rok przynosi jednak nowe odkrycia i kolejne *puzzle* w tej skomplikowanej układance, jaką jest nowotwór złośliwy. Bohaterem tegorocznych doniesień był receptor kinazy tyrozynowej c-met. Może on ulec

nadekspresji w wielu nowotworach i jest kluczowy dla ich funkcji biologicznych i chemicznych. Aktywacja c-met prowadzi do wzmożonego wzrostu komórek, inwazji, angiogenezy i zdolności do tworzenia przerzutów. Jego ligandem jest m.in. syntezowany przez fibroblasty czynnik wzrostu hepatocytów – HGF (*hepatocyte growth factor*), odgrywający istotną rolę w kompleksowych procesach biologicznych – embriogenezie, angiogenezie, regeneracji tkanek, czy wreszcie w nowotworzeniu. Blokada HGF hamuje przekazywanie sygnału przez kinazę c-met. Receptor c-met jest podstawowym czynnikiem w patogenezie raka brodawkowatego nerki, ale odgrywa rolę także w innych nowotworach – w raku wątrobowokomórkowym, czy raku jelita grubego. Już obecnie istnieje wiele strategii terapeutycznych hamujących aktywność c-met i wykazano ich skuteczność w badaniach klinicznych I i II fazy (abstr. 3584 – badanie I fazy, w którym ustalono dawkę i oceniono toksyczność doustnego inhibitora kinaz c-met ARQ 197; abstr. 4572 – badanie II fazy, oceniające skuteczność doustnego, niskocząsteczkowego podwójnego inhibitora dla c-met oraz dla VEGFR2, który okazał się lekiem dobrze tolerowanym oraz wykazującym aktywność u chorych z amplifikacją genu *MET*, co czyni go preparatem wartym dalszych badań). Należy jednak pamiętać, że są to bardzo wczesne badania kliniczne, na razie bez odniesienia do codziennej praktyki (abstr. 4599, w którym analizowano ekspresję c-met i jego ligandu HGF w resekcyjnym raku wątrobowokomórkowym i nie wykazano korelacji ekspresji c-met z OS i klasycznymi czynnikami kliniczno-patologicznymi).

Rak płuca – prof. M. Krzakowski

Na tegorocznym kongresie ASCO przedstawiono względnie dużo badań negatywnych, co zapewne jest próbą obiektywizacji wiedzy. Koncepcja medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine*) – uznanej przez środowisko nauki za jedno ze stu największych (obok antybiotykoterapii czy procedur przeszczepiania narządów) osiągnięć medycyny, zobowiązuje do przekazywania informacji także o niepowodzeniach i nieskuteczności badanych leków.

Jak co roku, dominowały prace dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ugruntowuje się rola pooperacyjnej chemioterapii. Metaanaliza LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*), obejmującej wyniki 5 dużych badań z ostatnich lat: ALPI, ANITA, BLT, IALT i JBR10 (abstr. 7008 z ASCO 2006), wykazała, że uzupełniająca chemioterapia, oparta na cisplatynie wydłuża całkowity czas przeżycia chorych na NDRP (korzyść

w przeżyciu 5-letnim – 4,2%) i czas wolny od nawrotu. Nadal jednak wątpliwości budzi wpływ tego leczenia na długoletnie przeżycie. Przedstawiono aktualizację wyników badania IALT (abstr. 7507), w której wykazano utrzymującą się po długoletniej obserwacji (mediana 7,5 roku) korzyść, zarówno w odniesieniu do OS, jak i do DFS, przy czym zysk w całkowitym przeżyciu jest mniejszy i nieznamienny (OS – HR 0,91 przy p=0,10; DFS – HR 0,88 przy p=0,02). Nie budzi wątpliwości fakt, że chemioterapia istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego i rozsiewu, ale w grupie otrzymujących chemioterapię pooperacyjną wystąpiło też więcej zgonów niezwiązanych z nowotworem, a liczba wtórnych nowotworów była identyczna w obu ramionach. Uaktualniono też analizę molekularnego czynnika predykcyjnego ERCC1. To białko wpływa korzystnie na naprawę uszkodzeń komórek powstałych wskutek działania m.in. radioterapii i leków alkilujących. Brak jego ekspresji może więc poprawiać efekt stosowanej w raku płuca chemioterapii, zawierającej cisplatinę. Być może jednak brak ERCC1 nasila też późną toksyczność, a to skutkuje, słabnącą w miarę upływu lat, korzyścią ze stosowanej chemioterapii. Zysk z chemioterapii pooperacyjnej jest wprawdzie wyraźny w stopniu II i IIIA, ale minimalny w stopniu IB (to grupa niejednorodna, bowiem zaawansowanie T2 obejmuje m.in. chorych z naciekaniem opłucnej płucnej, niedomą odcinkową i obturacyjnym zapaleniem części płuca). Wiadomo, że w zależności od średnicy guza w obrębie stopnia IB różnice w przeżyciach są znaczne, stąd próby identyfikacji modeli genetycznych oceniających ryzyko. Analizy takiej dokonano na podstawie badania JBR10 (abstr. 7510) i zidentyfikowano 15-genowy profil, związany z ryzykiem zgonu i potencjalnie największą korzyścią ze stosowanej chemioterapii. Te dwa badania dowodzą jednoznacznie, że chociaż dziś chemioterapia pooperacyjna w raku płuca stanowi postępowanie rutynowe, to jednak konieczne jest prowadzenie odległych obserwacji i analiz pod kątem późnych efektów, powikłań i wtórnych nowotworów, a także identyfikacji grup chorych odnoszących największą korzyść oraz najbardziej zagrożonych toksycznością. Nadal nie potwierdzono korzyści z zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej. Przedstawiona metaanaliza 31 randomizowanych badań klinicznych (abstr. 7546), mająca na celu porównanie skuteczności chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej, nie wykazała przewagi żadnej z tych metod. Przedoperacyjna chemioterapia jest dobrze tolerowana, daje zadowalający efekt cytoredukcyjny (ORR 35%), a tym samym wzrost odsetka doszczętniej resekcji i wzrost przeżycia wolnego od choroby (odsetek 3-letnich przeżyć wzrasta o 5%). Z drugiej strony leczenie to powoduje wzrost ryzyka powikłań pooperacyjnych (również śmiertelnych), a w przypadku chemiooporności nowotworu spada możliwość przeprowadzenia doszczętniej resekcji. Być może dokładniejsza ocena wartości tego leczenia będzie możliwa po przeprowadzeniu w przyszłości badań z wykorzystaniem markerów molekularnych, tak, by dobór chorych na podstawie tzw. „podpisu genetycznego” (geny *DUS*, *MMD*, *STAT 1*, *ERBB*, *3 LCK*) pozwalał na ukierun-

owane zastosowanie takiego leczenia. Nadal trwają dyskusje na temat czasu trwania leczenia paliatywnego. Podtrzymujące leczenie pemetreksesem, po uprzednich 4 cyklach dwulekowej chemioterapii, zawierającej pochodne platyny, pozwala na znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji, ale nie daje wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (abstr. 8011). Najbardziej spektakularne różnice dotyczą raka gruczołowego, natomiast w grupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym różnic nie odnotowano. Podkreślono też, że leczenie pemetreksesem wiązało się z większą toksycznością. Przedstawiono systematyczny przegląd badań z zastosowaniem leczenia przedłużonego (abstr. 8013). Wykazano, że przedłużone leczenie (CTH lub TKI-EGFR) pozwala na wydłużenie wolnego od progresji czasu przeżycia, jest jednak droższe, powoduje wzrost toksyczności i obniża jakość życia. Największa korzyść dotyczy prawdopodobnie chorych na raka gruczołowego (badanie japońskie z przedłużonym zastosowaniem gefitynibu – abstr. 8012). Przedstawione w sesji plenarnej badanie FLEX (abstr. 3) oceniło wpływ na przeżycie cetuksymabu, dodanego do chemioterapii zawierającej cisplatinę z winorelbina. Badanie wykazało wprawdzie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (o 1,2 mies.) w ramieniu z przeciwciałem, w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, jednak niejasny wydaje się brak wpływu na czas wolny od progresji (który to parametr jest uznawany za surogat czasu całkowitego przeżycia). Ponadto u chorych otrzymujących cetuksymab obserwowano wysoki odsetek gorączek neutropenicznych. Być może wątpliwości te wyjaśni dalsza obserwacja chorych oraz planowana analiza podgrup chorych z uwzględnieniem czynników molekularnych. W dyskusji podano również, że koszt uzyskania 1 roku życia u chorego z NDRP przy zastosowaniu cetuksymabu wynosi 540.000 dolarów. Ciągłe aktualny jest problem stosowania terapii celowanych (drobnocząsteczkowe TKI-EGFR lub monoklonalne przeciwciała anty-EGFR) w niewyselekcjonowanych grupach chorych. Dobór chorych do tych terapii na podstawie czynników klinicznych (np. typu histologicznego lub palenia tytoniu) skutkuje dużą liczbą badań negatywnych. Randomizowane badanie kliniczne III fazy – INTEREST, porównujące skuteczność gefitynibu i docetakselu w kolejnej linii leczenia, nie wykazało różnicy w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia, jednak w grupie chorych z mutacją genu EGFR stosowanie gefitynibu wiązało się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (abstr. 8001). Uważa się, że w kolejnych badaniach klinicznych z zastosowaniem tych terapii w kwalifikacji chorych należy uwzględnić swoiste markery molekularne. W leczeniu II linii NDRP brak wyraźnego postępu. Dostępne opcje leczenia systemowego (zarówno leki cytotoksyczne, jak i celowane) dają porównywalne wyniki w odniesieniu do parametrów odpowiedzi i przeżycia. Należy również pamiętać, że schematy 2-lekowe, stosowane w II linii, pozwalają wprawdzie uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wydłużają czasu przeżycia w porównaniu z terapiami jednolekowymi, a przy tym są zdecydowanie gorzej tolerowane i bardziej toksyczne. Jeśli dodatkowo wziąć pod uwagę fakt, że chory na raka

płuca jest zwykle schorowanym pacjentem, z wywołaną wieloletnim paleniem tytoniu niewydolnością układu krążenia i oddychania, a mediana czasu przeżycia całkowitego w IV stopniu zaawansowania NDPR wynosi 8 miesięcy, to prowadzenie agresywnej, wydłużonej i często toksycznej terapii w tej grupie chorych jest działaniem co najmniej nieracjonalnym, czasami może wręcz nieetycznym.

Nadal brak postępu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP). W leczeniu choroby uogólnionej intensywnie badane są inhibitory topoizomazy I – irinotekan i topotekan, jednak jak dotąd nie wykazano istotnych różnic pomiędzy tymi lekami a standardowym schematem, zawierającym cisplatynę i etopozyd, jak również wyraźnych korelacji pomiędzy skutecznością tych leków, a czynnikami molekularnymi (abstr. 7512 i 7513).

Nowotwory przewodu pokarmowego – dr hab. M. Welnicka-Jaśkiewicz

Na tegorocznym kongresie ASCO najwięcej mówiono o zależności efektów leczenia cetuksymabem od obecności mutacji genu *K-ras*. Przedstawiono nowe analizy danych ze znanych już badań OPUS (abstr. 4000) i CRYSTAL (abstr. 2). Okazało się, że dołączenie cetuksymabu do chemioterapii (odpowiednio FOLFOX i FOLFIRI) poprawia wyniki (OR i PFS), ale tylko w grupie chorych bez mutacji ww. genu. Białka ras uczestniczą w przekazywaniu sygnału z receptorów na powierzchni komórki do jej wnętrza, dlatego są niezbędne dla prawidłowej proliferacji i dojrzewania. *K-ras* jest białkiem wykazującym aktywność GTP-azy i jest kodowany przez gen zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 12. Mutacja genu *K-ras* (spotykana w około 40% sporadycznych raków jelita grubego i związana z gorszym rokowaniem) skutkuje stałym pobudzeniem wytwarzania białek i związanym z tym stałym przekazywaniem sygnału do wnętrza komórki. Proces ten jest niezależny od aktywacji EGFR. W związku z powyższym chorzy z tą mutacją nie odnoszą korzyści z leczenia cetuksymabem. Informacje te zostały uznane za bardzo istotne i prawdopodobnie zmienią one standard postępowania – podstawą do zastosowania cetuksymabu w leczeniu raka jelita grubego nie będzie obecność zaburzeń EGFR, ale brak mutacji *K-ras*. Jest to o tyle istotne, że w obu cytowanych badaniach chorzy z mutacją *K-ras* uzyskiwali nieco gorsze wyniki w ramieniu z cetuksymabem. Wprawdzie miało to jedynie charakter trendu i być może było spowodowane zwiększoną toksycznością, ale zapewne wymaga dalszej obserwacji. Mutacja genu *K-ras* jest obecnie uznana za negatywny wskaźnik molekularny doboru chorych do leczenia cetuksymabem, a EMA w maju 2008 r. rozszerzyła wskazania do stosowania cetuksymabu, ale tylko u chorych bez mutacji *K-ras*. Kolejnym czynnikiem predykcyjnym może się okazać zjawisko uszkodzenia systemu naprawy genów (ang. „*deficient mismatch repair – dMMR*”). Jest ono związane z inną cechą molekularną – niestabilnością satelitarną (MSI), która jest korzystnym czynnikiem rokowniczym. *dMMR* występuje w około 15% sporadycz-

nych raków okrężnicy i związane jest z prawostronną lokalizacją guza, częstszym występowaniem u kobiet, niższym stopniem zaawansowania i, co szczególnie ważne – opornością na 5-fluorouracyl. W jednym z badań wykazano, że chorzy z *dMMR* w II stopniu raka okrężnicy, leczeni uzupełniająco 5-fluorouracylem, mieli znamienne krótsze przeżycia niż chorzy nieleczeni (abstr. 4008). Postuluje się więc, aby u chorych w st. II, u których rozważana jest chemioterapia 5-fluorouracylem, oznaczać stan *dMMR* (poprzez ocenę MSI lub w badaniu immunohistochemicznym), celem wyłonienia chorych, którzy nie odniosą korzyści z tego leczenia.

Ugruntowuje się pozycja oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka jelita grubego z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Przedstawiono uaktualnione dane z badania NSABP C-07 (wcześniej prezentowanego na kongresie ASCO w 2005 roku, następnie opublikowanego w JCO w 2007 roku). Pierwsze analizy danych z tego badania wykazały znaczący wzrost 3-letnich przeżyć wolnych od choroby w ramieniu z oksaliplatyną. Obecnie, po dłuższej obserwacji (mediana czasu obserwacji 67 miesięcy) wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (*secondary endpoint* w tym badaniu) w grupie chorych leczonych oksaliplatyną (abstr. LBA 4005). Na razie różnica ta nie jest jeszcze znamienne, ale w miarę upływu czasu postępuje rozdział krzywych przeżycia. Wyniki tego badania są zgodne z wynikami badania MOSAIC i potwierdzają skuteczność oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym. Trwają próby stosowania bewacyzumabu w leczeniu uzupełniającym. W jednym z kolejnych badań stwierdzono znamienne wyższy odsetek znanych już z innych badań objawów niepożądanych, głównie nadciśnienia, ale także bólów stawowo-mięśniowych, białkomoczu i opóźnionego gojenia ran (abstr. 4006). Kojarzenie przeciwciał anty-EGFR (cetuksymabu czy panitumumabu) z bewacyzumabem jest bardziej toksyczne i skraca czas przeżycia wolny od progresji w stosunku do monoterapii (abstr. 4011, badanie CAIRO II). Oksaliplatyna w leczeniu choroby zaawansowanej ma ugruntowaną pozycję, jednak istotnym powikłaniem związanym ze stosowaniem tego leku jest polineuropatia obwodowa. We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem oksaliplatyny znaczna część chorych zakończyła leczenie nie z powodu progresji choroby, ale właśnie z powodu wspomnianej toksyczności. Przerwane leczenie oksaliplatyną jest dobrą opcją leczenia, która pozwala na zmniejszenie toksyczności, a także wydłuża czas do niepowodzenia leczenia (abstr. 4010 – badanie CONcePT).

W leczeniu raka trzustki, niezależnie od zaawansowania, standardem pozostaje gemcytabina. Stanowi też najlepsze ramię kontrolne do badań nad nowymi lekami. Preparat ten w leczeniu uzupełniającym u chorych po operacji typu R0-1 znamienne wydłuża czas wolny od choroby i czas całkowitego przeżycia (abstr. 4504 – badanie CONCO 001). W leczeniu postaci miejscowo zaawansowanych dołączenie radioterapii do gemcytabiny pozwala na znamienne poprawę przeżyć (abstr. 4506), a w leczeniu choroby zaawansowanej przy niepowodze-

niu po gemcytabinie wartościową opcją wydają się być schematy z zastosowaniem oksaliplatyny (abstr. 4508 – badanie CONCO 003).

Czerniaki skóry, mięsaki tkanek miękkich i kości, GIST – doc. W. Ruka

Nie odnotowano żadnego postępu w leczeniu czerniaka skóry, a zdaniem autorów jednego z doniesień (abstr. 9076) wyniki leczenia tego nowotworu są coraz gorsze i ostatnie 20 lat można uznać za okres stracony. Po raz kolejny wykazano, że stosowanie interferonu α w uzupełnieniu leczenia operacyjnego nie przynosi korzyści, nawet chorym w bardzo wczesnym stadium choroby (abstr. 9003 – Sunbelt Melanoma Trial). Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) jest bardzo istotnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (abstr. 9002 i 9035). Oznaczanie tego enzymu jest badaniem prostym, ogólnie dostępnym i tańszym niż oznaczanie markera S100.

W ciągu ostatnich lat nastąpiła prawdziwa rewolucja w planowaniu i prowadzeniu badań klinicznych dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM). Zdecydowana większość badań klinicznych (wszystkich faz) dotyczy obecnie jednego wybranego typu MTM. Wprawdzie badane grupy są przez to mniej liczne, ale wyniki badań bardziej wiarygodne, ponieważ od dawna wiadomo, że MTM są grupą chorób bardzo zróżnicowaną pod względem cech biologicznych, przebiegu i rokowania. Trwa dobra passa TKI, głównie sunitynibu i sorafenibu, które są intensywnie badane w różnych typach MTM (abstr. 10533 – sunitynib w leczeniu *desmoplastic small round cell tumor*, 10592 – sunitinib w *alveolar soft part sarcoma*, 10535 – ten sam lek w innych MTM – *leiomyosarcoma*, *liposarcoma*, *malignant fibrous fibrohistiocyoma*, *fibrosarcoma*, 10531 – sorafenib – aktywny w mięsakiach naczyńpochodnych i znacznie mniej w *leiomyosarcoma*). Są to wprawdzie badania II fazy, ale leki te wykazują aktywność, co skłania do dalszych badań w tych guzach. Zastosowanie trabektinu w *myxoid liposarcoma* pozwala na uzyskanie ponad 50% odpowiedzi (abstr. 10582); lek jest zarejestrowany w Unii Europejskiej. Podsumowując, rola doksorubicyny jako złotego standardu leczenia MTM może być zagrożona i lek ten (jedynie poza mięsakiem maziówki) jest wypierany przez TKI.

Analiza czynników rokowniczych w mięsaku podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) wykazała, że oprócz znanych już wielkości guza i indeksu mitotycznego, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest również pierwotna lokalizacja guza w jelicie cienkim (abstr. 10558). Pochód TKI w leczeniu GIST trwa. Po uzyskaniu powszechnej akceptacji dla stosowania imatynibu, coraz częściej badana jest skuteczność innych leków tej grupy w GIST opornym na imatynib (abstr. 10548 – sunitynib jest skuteczny i dobrze tolerowany u chorych opornych na imatynib, 10502 – sorafenib jest aktywny i dobrze tolerowany w GIST opornych na imatynib i sunitynib). Problemem w tych badaniach jest jednak bardzo mała liczebność analizowanych grup. GIST jest rzadkim nowotworem (w Polsce operuje się z tego powodu rocznie

ok. 250 chorych) i liczby chorych wymagających leczenia III linii rocznie w wielu krajach nie przekraczają 10. Trudno zatem, nawet w badaniu wielośrodkowym, zebrać dużą liczbę chorych. Pojawiają się też nowe leki z grupy TKI, np. nilotynib, inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji, o aktywności podobnej do imatynibu, ale uzyskujący znacznie większe stężenie wewnątrz komórki (abstr. 10523 – wstępna analiza – badany w leczeniu III linii okazał się aktywny, ale wymaga oceny w większej grupie chorych i dalszych badań). Pojawiają się też próby leczenia więcej niż jednym TKI (abstr. 10519 – everolimus + imatynib w leczeniu GIST opornych na imatynib), czy w skojarzeniu z chemioterapią (abstr. 10520 – imatynib + doksorubicyna w niskich dawkach może okazać się atrakcyjną opcją terapeutyczną u chorych z opornym GIST).

Zastój panuje w leczeniu mięsaków kości. Jedynym obiecującym lekiem okazał się denosumab – przeciwciało monoklonalne, który u chorych z nawrotowym lub nieresekcyjnym olbrzymiokomórkowym guzem kości pozwolił na uzyskanie prawie 90% odpowiedzi (abstr. 10500).

Rak piersi – prof. J. Jassem

Przedstawiono dawno oczekiwane wyniki badania aTTom, w którym oceniono wartość wydłużonej (do 10 lat) uzupełniającej hormonoterapii tamoksyfenem (abstr. 513). Wykazano nieznamiennie zmniejszenie ryzyka nawrotu, ale znamienny wzrost ryzyka raka trzonu macicy. Istotnym ograniczeniem badania był fakt, że u 40% chorych stan receptorów steroidowych był nieznany oraz że wiele chorych zrezygnowało z wydłużonego leczenia (w grupie chorych planowanych do 10-letniej terapii tylko 70% kontynuowało ją planowo). Obserwowane zmniejszenie ryzyka nawrotu jest spójne z wynikami badania ATLAS (jeszcze nieopublikowanego, ale prezentowanego w grudniu 2007 r. na konferencji w SABCS w San Antonio), w którym wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu u chorych z dodatnimi i nieznanymi receptorami steroidowymi pod wpływem wydłużonej hormonoterapii tamoksyfenem. Konieczna jest jednak długotrwała obserwacja w celu oceny ostatecznego efektu terapeutycznego i bezpieczeństwa. Ponadto wyniki te należy rozpatrywać w kontekście roli inhibitorów aromatazy, a także z uwzględnieniem kryteriów ekonomicznych i polimorfizmu genu CYP2D6 (ASCO 2007). Wydaje się jednak, że wydłużona hormonoterapia tamoksyfenem jest wartościową opcją u kobiet przed menopauzą, z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów aromatazy oraz w krajach, gdzie z powodów ekonomicznych dostęp do tych leków jest ograniczony. Anastrozol i tamoksyfen mają podobną skuteczność w leczeniu uzupełniającym chorych przed menopauzą po farmakologicznej kastracji (abstr. LBA 4). Wyłączna hormonoterapia u chorych przed menopauzą o pośrednim ryzyku nawrotu oraz obecności receptorów steroidowych pozwala na uzyskanie bardzo dobrych parametrów przeżycia (po 5 latach DFS 94% i OS 98%), co sugeruje, że u chorych z tej grupy można uniknąć chemioterapii. Dodanie kwasu zoledronowego do hormonoterapii w tej

grupie chorych znamienne wydłuża przeżycie wolne od choroby i jest postępowaniem bezpiecznym. Ocena wpływu bifosfonianów na całkowite przeżycie wymaga jednak dłuższej obserwacji (zwłaszcza w kontekście sprzecznych wyników wcześniejszych badań III fazy z zastosowaniem klodronianu) i na razie nie można uznać tego leczenia za standard. Zoledronian badany jest również jako lek zapobiegający utracie masy kostnej u chorych przed menopauzą z supresją jajników po uzupełniającej chemioterapii (abstr. 512). Zwiększa on wprawdzie tylko nieznacznie wczesną toksyczność leczenia, ale opóźniony efekt jego podania jest obecnie nieznany i wymaga dalszej obserwacji. Próby zastosowania w leczeniu uzupełniającym leków stosowanych dotychczas w chorobie zaawansowanej – gemcytabiny i kapecytabiny zakończyły się niepowodzeniem. W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (abstr. 506 i 507) nie wykazano żadnej korzyści ze stosowania tych leków we wczesnym raku piersi.

Powszechne stosowanie trastuzumabu w leczeniu choroby zaawansowanej u chorych z nadekspresją receptora HER2 skutkuje zadawanym coraz częściej pytaniem o wybór postępowania w razie niepowodzenia leczenia trastuzumabem. Obecnie rozważane są 4 opcje terapeutyczne – zakończenie podawania trastuzumabu i zmiana schematu chemioterapii, kontynuacja podawania trastuzumabu i zmiana schematu chemioterapii, zastosowanie lapatinibu lub też skojarzenie lapatinibu z trastuzumabem. Kontynuowanie trastuzumabu po progresji budzi wiele kontrowersji, zwłaszcza że dotychczasowe dane pochodzą tylko z badań retrospektywnych. Przedstawione w tym roku wstępne wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego wartość kontynuacji trastuzumabu po progresji, sugerują wydłużenie czasu do progresji i nieznacznie wydłużenie przeżycia u chorych kontynuujących leczenie. Należy jednak zaznaczyć, że czas obserwacji jest krótki, a do badania udało się włączyć zaledwie 1/3 planowanej liczby chorych (abstr. 1025). Badanie to nie rozstrzyga zatem nadal wątpliwości co do kontynuacji trastuzumabu po niepowodzeniu. Równocześnie nową atrakcyjną opcją terapeutyczną jest stosowanie lapatinibu, niskocząsteczkowego inhibitora HER2. Połączenie obu leków powinno teoretycznie skutkować całkowitą blokadą receptora HER2. Pierwsze wyniki oceniające korzyść kliniczną z takiego postępowania wykazały niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (abstr. 1015) i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Interesująca okazała się retrospektywna ocena markerów molekularnych (amplifikacja genu *HER2*, ekspresja mRNA *HER2* i EGFR, immunohistochemiczna ocena obecności białka *HER2* i EGFR) u chorych na zaawansowanego raka piersi, leczonych lapatinibem, podjęta celem oceny związku tych markerów z wynikami leczenia oraz identyfikacji grup chorych odnoszących największą korzyść z leczenia lapatinibem (abstr. 1007). Wykazała ona, że stosowanie lapatinibu przynosi zysk wyłącznie u chorych z nadekspresją receptora lub amplifikacją genu *HER2*, natomiast ekspresja EGFR w raku piersi nie ma związku z odpowiedzią na leczenie lapatinibem.

Liczba publikacji na temat przerzutów raka piersi do mózgu rośnie lawinowo. Do czynników ryzyka przerzutów raka piersi do mózgu należą: młody wiek, brak receptorów steroidowych oraz nadekspresja receptora lub amplifikacja genu *HER2*, a także fenotyp tzw. „potrójnie ujemnego” raka piersi (*triple negative*). Chore z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a także chore z nadekspresją receptora *HER2* mają gorsze przeżycie, a przerzuty do mózgu występują u nich częściej i wcześniej niż u chorych z innymi typami raka (abstr. 1010). Ryzyko przerzutów do mózgu u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją *HER2* dotyczy wszystkich chorych i utrzymuje się przez całe życie. Zidentyfikowano natomiast 13-genowy profil, pozwalający przewidzieć ryzyko wczesnego wystąpienia przerzutów do mózgu, co być może w przyszłości pozwoli opracować strategie zapobiegawcze (abstr. 1019).

Rak nerki – prof. C. Szczylik

W ciągu ostatnich 7 lat liczba doniesień dotyczących raka nerki, prezentowanych na kongresie ASCO, wzrosła niemal 5-krotnie. Badania ostatnich kilku lat doprowadziły do zmiany standardu leczenia rozsianego raka nerki. Zalecanym obecnie preparatem w I linii leczenia jest sunitynib, który w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazał znacznie większą aktywność niż interferon α (abstr. 5024). W badaniu tym mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 26,4 miesiące w grupie chorych leczonych sunitynibem i 21, 8 miesiące w grupie chorych leczonych interferonem α . W odniesieniu do chorych, którzy po zakończeniu badania nie otrzymali innego leczenia przeciwnowotworowego, różnica ta była jeszcze większa – odpowiednio 28,1 miesiące i 14,1 miesiące). Przedstawiono również uaktualnione dane z prezentowanego już w ub. roku (ASCO 2007 – abstr. 3) badania AVOREN, oceniającego skuteczność kombinacji bewacyzumabu z interferonem α , w porównaniu do wyłącznego stosowania interferonu α (abstr. 5025). Potwierdzono wyraźne wydłużenie czasu do progresji pod wpływem terapii dwulekowej, szczególnie w grupie o średnim i dobrym rokowaniu według kryteriów Motzera (mediana PFS 10,2 miesiące w ramieniu dwulekowym w porównaniu do 5,4 miesiące w ramieniu z wyłącznym interferonem α). Korzyść ta występowała niezależnie od wieku, wyjściowego klirensu kreatyniny i typu histologicznego. Ten dwulekowy schemat jest więc drugą opcją leczenia I linii przerzutowego raka nerki. Obie wymienione terapie pozwalają na uzyskanie podobnego czasu do progresji, mają jednak odmienny profil toksyczności. Badacze podkreślają więc, że wybór terapii I linii powinien uwzględniać również stan sprawności chorego, choroby towarzyszące, aktywność zawodową i preferencje. Wielolekowy schemat leczenia – interferon α , interleukina 2 i 5-fluorouracyl stosowany dotychczas w uzupełnieniu nefrektomii, jest leczeniem o wysokiej toksyczności, nie powoduje natomiast wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (abstr. 5040 – randomizowane badanie kliniczne III fazy). Operowanie przerzutów raka nerki jest

wartościowym postępowaniem i w przypadku guzów w 2. lub 3. stopniu złośliwości histologicznej pozwala wydłużyć czas przeżycia (abstr. 5107). Spośród nowych leków nadal badane są wielopotentne inhibitory VEGFR – pazopanib, aksytynib, czy cediranib (Recentin, AZD 2171), leki z grupy TKI – gefitynib, erlotynib, a także lapatynib. Są to jednak badania I i II fazy. Zaproponowano algorytm postępowania w leczeniu rozlanego raka nerki – w I linii leczenia raka jasnokomórkowego z pośrednimi i korzystnymi czynnikami rokowniczymi – sunitynib lub bewacyzumab z interferonem α , a z niekorzystnymi czynnikami – temsirolimus; w II linii – leczenie zależne od I linii – po cytokinach – sorafenib lub sunitynib, po inhibitorach VEGFR i TK – everolimus, po bewacyzumabie i temsirolimucie – sunitynib; w raku innym niż jasnokomórkowy – temsirolimus, sunitynib lub sorafenib.

Nowotwory układu moczowego – dr R. Dziadziuszko

Najważniejsze doniesienia dotyczyły leczenia uzupełniającego nasieniaków jądra w I stopniu klinicznym. W sesji plenarnej (abstr. 1) zaprezentowano randomizowane badanie kliniczne II fazy, porównujące uzupełniającą radioterapię (20–30 Gy na okolicę węzłów chłonnych okołoaortalnych) z uzupełniającą chemioterapią (1 cykl karboplatyny podawanej w dawce 7 x AUC). Po prawie 7-letnim okresie obserwacji skuteczność obu metod jest porównywalna. Zastosowanie karboplatyny związane jest ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na nasieniaka drugiego jądra (o 78%), konieczny jest jednak dłuższy okres obserwacji dla oceny korzyści i późnych powikłań obu metod. Przedstawiono również odległe wyniki zbiorczej analizy 3 randomizowanych badań klinicznych MRC (badanie TD 10, opublikowane w JCO w 1999 r., porównujące 2 schematy napromieniania – *psia łapa* i węzły chłonne okołoaortalne, badanie TD 18/19, opublikowane w JCO w 2005 r. – napromienianie węzłów chłonnych okołoaortalnych dawką 20 lub 30 Gy i badanie TD 19, opublikowane w *Lancet* w 2005 r., porównujące radioterapię z jednym cyklem karboplatyny). Niezależnie od metody uzyskano doskonale wyniki leczenia (4 zgony w grupie 2466 chorych) i wykazano, że nawroty po 3 latach są wyjątkowo rzadkie (4/ok. 2000 chorych). Sugeruje to, że prowadzenie odległej obserwacji w rutynowej praktyce po upływie 36 miesięcy nie jest konieczne. Zwraca uwagę różny profil nawrotów w zależności od stosowanego leczenia uzupełniającego – po chemioterapii częściej występowały nawroty w obszarze jamy brzusznej, a po radioterapii – w miednicy i innych lokalizacjach. W leczeniu raka stercza opornego na hormonoterapię obiecującym lekiem jest octan abirateronu, inhibitor CYP17, blokujący syntezę androgenów. W badaniu I/II fazy (abstr. 5005) okazał się on lekiem dobrze tolerowanym i pozwalającym na uzyskanie znaczącego odsetka odpowiedzi u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego (zarówno uprzednio leczonych jak i nieleczonych docetakselem). Dodatek niskich dawek deksametazonu poprawia czas do progresji. Badanie III fazy z placebo w grupie kontrolnej jest w toku. Aktywność w tym nowotworze wykazuje też

nowy preparat – MDV3100, drobnocząsteczkowy inhibitor receptora androgenowego (abstr. 5006). Winflunina wydaje się aktywnym lekiem w leczeniu II linii zaawansowanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych (abstr. 5028).

Chłoniaki – dr R. Zaucha

Żadne z doniesień prezentowanych w tym roku nie zmienia standardów postępowania. W leczeniu chłoniaków z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – *DLBCL*) standardem postępowania pozostaje stosowanie skojarzonej chemioimmunoterapii – CHOP-rituksymab. Nadal jednak brak jednomyślności, czy lepsze jest podawanie co 21 czy co 14 dni (intensywniejsze leczenie jest bardziej toksyczne) i czy należy podawać 6 czy 8 cykli (większa liczba niesie wyższe ryzyko kardiotoxyczności, co wynika z podania wyższej – przekraczającej 300 mg/m² – dawki doksorubicyny (*vide* znane już badania – niemieckie – RICOVER-60, 6 vs 8 cykli co 2 tyg.; francuskie – R-CHOP21, ECOG – 5 x R co 2 tyg.)). DLBCL jest chorobą ludzi starszych, dlatego wszelkie modyfikacje intensyfikujące leczenie muszą być szczegółowo analizowane pod kątem toksyczności (abstr. 8508 – intensyfikacja podawania rituksymabu u starszych chorych pozwala wprawdzie na zwiększenie odsetka odpowiedzi z 78% do 83%, ale pozostaje bez wpływu na przeżycie, co być może wiąże się z występowaniem śmiertelnych powikłań infekcyjnych).

Coraz popularniejsze staje się stosowanie badania PET do oceny efektów leczenia chłoniaków. Ma ono być dodatkowym narzędziem, które, łącznie z czynnikami klinicznymi, pozwoli dokładniej ocenić uzyskaną regresję, a tym samym oszczędzić wielu chorym dodatkowej agresywnej terapii. Tymczasem brak jednak dobrej standaryzacji wyników PET w chłoniakach, stąd trudno jednoznacznie wskazać miejsce tego badania w rutynowej praktyce (abstr. 8510).

W leczeniu ziarnicy złośliwej standardem pozostaje chemioterapia według schematu ABVD (abstr. 8506 – BEACOPP w I linii leczenia w porównaniu do ABVD okazał się schematem bardziej toksycznym i pomimo wyższego odsetka 3-letnich przeżyć nie pozwolił na wydłużenie OS).

Trwają badania nowych preparatów w chłoniakach trudnych do leczenia, tj. pierwotnie chemioopornych, nawrotowych i wywodzących się z komórek płaszczka. Lenalidomid, pochodna talidomidu, lek o działaniu immunomodulującym oraz antyangiogennym i antyTNF, o udokumentowanej dotąd skuteczności w szpiczaku, wykazał wysoką aktywność (ORR 35%) i korzystny profil tolerancji w leczeniu opornych na inne leczenie agresywnych chłoniaków (abstr. 8509). W przypadkach wrażliwych pozwalał on na bardzo szybkie uzyskanie odpowiedzi, a czynnikami predykcyjnymi, związanymi z odpowiedzią, okazała się mała masa guza oraz długi czas (>230 dni) od zakończenia leczenia rituksymabem. Epratuzumab – przeciwciało anty-CD22 (antygen zlokalizowany na błonie komórkowej dojrzałych limfocytów

B oraz nowotworowo zmienionych komórek B), skoniugowany z izotopem itru 90, jest lekiem o bezpiecznym profilu tolerancji, a stosowany w chłoniakach opornych na leczenie pozwala na uzyskanie długotrwałych obiektywnych odpowiedzi (mediana czasu trwania odpowiedzi – 16 miesięcy). Leczenie ziarnicy złośliwej w dzieciństwie stanowi istotny czynnik ryzyka zgonu w młodym wieku. Przyczyną zgonu są najczęściej nawroty (30% wszystkich zgonów w ponad 23-letniej obserwacji), w następnej kolejności wtórne nowotwory (26%) i choroby układu sercowo-naczyniowego (19%). Czynnikiem ryzyka przedwczesnego zgonu są zarówno chemioterapia z udziałem antracyklin, jak i radioterapia wielkopopłowa (abstr. 10006).

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego – dr R. Dziadziuszko

Przedstawione w tym roku pierwsze randomizowane badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem leku celowanego molekularnie u chorych na wielopostaciowego glejaka mózgu okazało się niepowodzeniem. Enzastauryna – dostny inhibitor kinaz serynowo-treoninowych wykazał obiecujący odsetek odpowiedzi (OR 20%) w badaniach II fazy, ale w badaniu III fazy okazał się jednak mniej aktywny od lomustyny i badanie zakończono przedwcześnie (abstr. 2005). Ocena skuteczności uzupełniającej chemioradioterapii (z zastosowaniem PCV) w leczeniu glejaków G2 według WHO z niekorzystnymi czynnikami ryzyka wykazała wydłużenie czasu do progresji, ale bez wydłużenia całkowitego przeżycia w porównaniu do wyłącznej radioterapii (abstr. 2006). Leczenie skojarzone okazało się też znacznie bardziej toksyczne. Wyniki leczenia nawrotów glejaka wielopostaciowego są bardzo złe, mediana OS nie przekracza 6 miesięcy. Zastosowanie bewacyzumabu jako monoterapii lub w skojarzeniu z irinotekaniem pozwala na uzyskanie względnie wysokiego odsetka odpowiedzi (ok. 20-30%) oraz czasu przeżycia (8-9 miesięcy). Są to jednak na razie tylko dane z badania II fazy (abstr. 2010b). Obiecującą opcją terapeutyczną wydaje się być immunoterapia, mimo że badania są we wczesnej fazie. Występująca u ok. 50% chorych na glejaka wielopostaciowego mutacja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (tzw. wariant 3. receptora – EGFRvIII) może być wykrywana badaniem immunohistochemicznym (wychwyt zewnątrzkomórkowej części receptora ulegającej delecji) i wykorzystana do immunoterapii. Szczepionka przeciwko EGFRvIII (CDX110) pozwala na uzyskanie wysokiej odpowiedzi immunologicznej u chorych na glejaka leczonych temozolamidem, a badanie III fazy jest w toku (abstr. 2011). Komórki glejaka stanowią rezerwuar dla reaktywacji wirusa cytomegalii, wydaje się więc, że antygeny tego wirusa stanowią dobrą okazję do immunoterapii tego nowotworu (abstr. 2042).

Postępowanie wspomagające – dr R. Zaucha

Zmęczenie to najczęstszy objaw ogólny towarzyszący chorobie nowotworowej. Często przez lekarzy lekceważony,

uważany za nieunikniony i niepoddający się leczeniu. W ubiegłym roku na kongresie ASCO przedstawiono 4 doniesienia poświęcone leczeniu zmęczenia – z zastosowaniem żeńszenia, donazepilu, modafanilu i sertraliny. Wszystkie te badania były negatywne. Modafanil (doustny środek zmniejszający uczucie zmęczenia i poprawiający zdolność koncentracji, stosowany w dawce 200 mg/d w narkolepsji) powrócił jednak również i w tym roku. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z placebo w grupie kontrolnej uzyskano poprawę samopoczucia i zmniejszenie senności w grupie chorych z ciężkim zespołem wyczerpania związanego z chorobą nowotworową (CRF – *cancer-related-fatigue* – abstr. 9512). Tematem jednego z ciekawszych doniesień dotyczących zmęczenia była prospektywna ocena wpływu regularnego wysiłku fizycznego (ćwiczenia pod okiem fizjoterapeuty 5 x tyg., 70 min dziennie: 3 x 20 min – ćwiczenia ogólne + 10 min na ergometrze) na jakość życia i stan fizyczny chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię z autoprzeszczepem komórek hematopoetycznych (abstr. 9502). Stan fizyczny oceniono na podstawie badań spirometrycznych, badając poziom mleczanów. Wykazano, że regularna gimnastyka wpływa korzystnie na stan fizyczny chorych otrzymujących bardzo agresywną chemioterapię, a także zmniejsza częstość zespołu wyczerpania oraz zapotrzebowanie na leki antiemetyczne. Badacze podkreślają jednak, że regularna gimnastyka może przekraczać możliwości wielu chorych z CRF i dlatego powinna być prowadzona pod opieką fizjoterapeutów. W innych doniesieniach wykazano też, że jakość życia w chwili rozpoznania (w szczególności kondycja fizyczna i kognitywna, wyczerpanie, duszność, ból, nudności/wymioty, utrata apetytu) jest niezależnym, silnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe (abstr. 9515, 9516). Zaprezentowano również sporo doniesień dotyczących chorych w starszym wieku (ocena stanu sprawności, wpływu chorób towarzyszących na przeżycie, intensywności leczenia, objawów ubocznych). W tej grupie wiekowej (nie tylko w odniesieniu do chorych na nowotwory) niemal powszechnym zjawiskiem jest stosowanie parafarmaceutyków i różnych suplementów (CAM – *complementary and alternative medicine*). Wiele z tych preparatów może wchodzić w reakcje metaboliczne z lekami konwencjonalnymi (np. grzyby lecznicze zawierające β-glukany mogą interferować z przeciwciałami monoklonalnymi), a powodowany przez niektóre preparaty efekt antyoksydacyjny może chronić komórki nowotworowe przed uszkodzeniem. W populacyjnym (obejmującym ponad 3 tys. chorych, w tym niespełna 400 z chorobami nowotworowymi, w wieku 55-69 lat) badaniu amerykańskim do stosowania CAM przyznało się 78% chorych, z tego większość do zażywania 1-20 (mediana 5) paramedykamentów, najczęściej glukozaminy, chondroityny i kwasów omega-3 (abstr. 9508). Autorzy postulują, by pytać chorych o stosowanie CAM oraz informować ich o potencjalnym ryzyku związanym z przyjmowaniem takich środków, a wręcz zalecać ich unikanie.

Na tegorocznej konferencji ASCO przedstawiono 28 doniesień dotyczących kardiotoxyczności. Od lat znany jest problem uszkodzenia mięśnia sercowego po radioterapii, chemioterapii (antracykliny, cisplatyna, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, kapecytabina, taksoidy). W miarę upowszechniania się nowoczesnych terapii celowanych ranga problemu wzrasta, bowiem dołączyły się uszkodzenia powodowane przez przeciwciała monoklonalne (rituksymab, trastuzumab, bewacyzumab, cetuksymab) oraz leki z grupy TKI (imatynib, nilotynib, sunitynib, dasatynib, sorafenib, gefitynib, lapatynib). Badacze podkreślają, że brak jest sprecyzowanych czynników predykcyjnych, a zalecane oznaczanie EF służy rozpoznaniu już zaistniałej kardiotoxyczności, a nie profilaktyce. W jednym z doniesień wykazano, że w grupie chorych leczonych sunitynibem niewydolność mięśnia sercowego występuje u 15% chorych, z tego u prawie połowy było to powikłanie nieodwracalne, pomimo leczenia kardiologicznego (abstr. 9597). Czynnikiem ryzyka były: choroba wieńcowa, niewydolność serca w wywiadzie oraz niski BMI. Autorzy postulują więc prowadzenie kardiologicznej oceny chorych przed i w trakcie leczenia sunitynibem.

Casopitant, nowy inhibitor receptorów NK-1, skutecznie zapobiega nudnościom i wymiotom towarzyszącym umiarkowanie emetogenicznej chemioterapii (abstr. 9540).

Nie ustają kontrowersje wokół erytropoetycznych czynników wzrostu. Popularność tych preparatów związana była z doniesieniami o możliwości transmisji wirusa HIV przy przetoczeniach i chociaż powikłanie to jest w istocie niezmiernie rzadkie, to zastosowanie erytropoetycznych czynników wzrastało lawinowo. Z uwagi na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz możliwość pobudzenia receptorów dla erytropoetyny na komórkach nowotworu należy podawać najniższe skuteczne dawki tych preparatów, stosować je tylko w trakcie chemioterapii i odstawić po jej zakończeniu, wycofywać się z leczenia w przypadku wzrostu Hb >12g% oraz gdy wzrost ten następuje bardzo szybko.

Nowotwory głowy i szyi – dr M. Rucińska

Wzbogacenie klasycznej chemioterapii: cisplatyna i 5-fluorouracyl o taksoidy w leczeniu miejscowo zaawansowanych nowotworów obszaru głowy i szyi pozwala na zwiększenie odsetka odpowiedzi, wydłużenie czasu do progresji oraz całkowitego czasu przeżycia, co wykazano w opublikowanych w NEJM w 2007 roku badaniach TAX 323 i 324. Na tegorocznej konferencji ASCO przedstawiono analizę podgrup w badaniu TAX 324 (abstr. 6031), która wykazała, że docetaksel dodany do chemioterapii PF zwiększa odsetek chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła, u których możliwe jest zachowanie narządu oraz znamienne wydłuża czas do ratującej laryngektomii. Cetuksymab dodany do chemio- lub radioterapii pozwala uzyskać znamienne dłuższe przeżycie u chorych na miejscowo zaawansowany nowotwór obszaru głowy i szyi. W b.r. przedstawiono próby kojarzenia cetuksy-

mabu z obiema metodami jednocześnie (abstr. 6001, 6002, 6006). Postępowanie takie pozwala na uzyskanie względnie wysokiego odsetka odpowiedzi całkowitych i obiektywnych, przy akceptowalnej toksyczności. Trzeba jednak pamiętać, że są to dopiero badania II fazy, prowadzone w wyselekcjonowanych grupach chorych (dobry stan sprawności, młody wiek – mediana <50 lat, mały ubytek masy ciała) i trudno przewidzieć, czy pozwolą one uzyskać wydłużenie czasu przeżycia.

Hipoksja związana jest z gorszą odpowiedzią na radioterapię. Tirapazamina wykazuje wybiórczą cytotoxyczność w odniesieniu do komórek źle utlenowanych, łatwo penetruje do obszarów niedotlenowanych, metabolizowana jest tam do aktywnej formy uszkadzającej DNA i zwiększa cytotoxyczne działanie zarówno radio-, jak i chemioterapii w obszarach hipoksji. W badaniu II fazy, opublikowanym w JCO w 2005 roku, zastosowanie tipirazaminy sugerowało poprawę parametrów przeżycia. Nie potwierdzono tego jednak w prezentowanym w tym roku badaniu III fazy – dodanie tego leku do chemioradioterapii zaawansowanych postaci nowotworów głowy i szyi nie poprawiało PFS i 2-letnich przeżyć całkowitych, w porównaniu do wyłącznej chemioradioterapii (abstr. 6008).

PET jest wiarygodną metodą oceny zaawansowania nowotworu, choć w stosunku do węzłów chłonnych generuje około 3% wyników fałszywie ujemnych (abstr. 6044). Badanie to jest bardziej czułe niż klasyczna tomografia komputerowa w wykrywaniu zmian przetrwałych po radio- i chemioterapii, predysponujących do rozwoju wznowy miejscowej. Jednak z uwagi na ryzyko wyników fałszywie dodatnich powinno być ono wykonywane nie wcześniej niż 8 tygodni po zakończeniu leczenia (abstr. 6023).

Nowotwory ginekologiczne – dr A. Łacko

Rak jajnika jest zwykle rozpoznawany w późnych stadiach, co powoduje, że skuteczność leczenia, pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi, jest niewielka. U większości chorych dochodzi do nawrotu; mediana czasu do progresji wynosi około 15-18 miesięcy, a średni czas przeżycia nie przekracza 3 lat. Stale trwają próby poprawy wyników tego leczenia, a prezentowane w tym roku doniesienia dotyczą modyfikacji znanego standardu cisplatyna+paklitaksel poprzez dodanie nowego leku (abstr. 5505 – topotekanu), zmiany dawkowania (abstr. 5506 – cotygodniowe podawanie paklitakselu), stosowanie leczenia podtrzymującego i wprowadzanie terapii celowanych (abstr. 5507 – nowe przeciwciała monoklonalne – oregowomab jako konsolidacja leczenia I linii, 5508 – tamoksyfen w opornym na cisplatynę i taksoidy raku jajnika, 5510 – AZD2281 – niskocząsteczkowy doustny inhibitor PARP – enzymów uczestniczących w procesach naprawczych DNA).

Żadne z prezentowanych badań nie zmienia standardów postępowania. Topotekan w leczeniu I linii i oregowomab w leczeniu podtrzymującym nie poprawiają wyników leczenia, paklitaksel podawany w rytmie cotygodniowym (co jest uznanym postępowaniem w leczeniu

raka piersi) zasługuje na dalsze badania. Inhibitory PARP stanowią obiecującą grupę leków celowanych w guzaki z upośledzeniem mechanizmów naprawczych DNA (dotyczy to głównie chorych z mutacją BRCA1 i BRCA2). Warunkiem powodzenia takiego leczenia jest jednak odpowiedni dobór chorych. Planowane jest badanie III fazy z zastosowaniem leków z tej grupy u chorych z mutacją BRCA. Coraz częściej podkreśla się odmienną biologię dziedzicznych raków jajnika. Wiadomo, że są one bardziej wrażliwe na leczenie, cechują się lepszym rokowaniem i dłuższym przeżyciem (co dotyczy szczególnie nosicieli mutacji BRCA2), które być może powinny być zatem leczone w odmienny sposób (abstr. 5594).

Zainteresowanie budzi nadal chemioterapia dootrzewnowa. Wprawdzie nigdy nie stała się ona metodą rutynową z uwagi na znaczną toksyczność i negatywny wpływ na jakość życia, jednak obecnie powraca w nowym ujęciu – jako okołoperacyjna terapia stosowana w warunkach hipertermii. Pozwala ona na poprawę dystrybucji leków, a przede wszystkim zmniejsza ryzyko powikłań związanych z długotrwałym utrzymaniem cewników, a w grupie chorych poddanych doszczętniej cytoredukcji pozwala na uzyskanie długotrwałych remisji (abstr. 5548). Jak bumerang powraca temat roli optymalnego postępowania chirurgicznego. Nie ma bowiem wątpliwości, że zakres cytoredukcji wpływa na przeżycie chorych, a doświadczenie chirurga jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Z drugiej strony należy jednak pamiętać, że zakres leczenia operacyjnego zależy nie tylko od zaawansowania choroby czy obecności wodobrzusza, ale także od wieku chorej, jej ogólnego stanu sprawności, stopnia odżywienia i chorób towarzyszących. Zatem nie u wszystkich chorych korzyści z agresywnej cytoredukcji przewyższają ryzyko zabiegu (abstr. 5541).

Radioterapia pooperacyjna w leczeniu raka trzonu macicy w grupie średniego ryzyka zmniejsza ryzyko nawrotów miejscowych z 19 do 5% w ciągu 5 lat, co wykazano w badaniu PORTEC1, opublikowanym w czasopiśmie *Lancet* w 2000 roku. Z uwagi na lokalizację większości nawrotów miejscowych w górnej części pochwy, podjęto próbę porównania brachyterapii dopochwowej (VBRT) z teleradioterapią z pól zewnętrznych (EBRT) w zapobieganiu miejscowym nawrotom (abstr. LBA 5503). Wykazano, że EBRT znacząco zmniejsza częstość nawrotów w obszarze miednicy, a VBRT – w pochwie, jednak obie metody pozostają bez wpływu na przeżycie chorych z grupy średniego ryzyka nawrotu. Częstość nawrotów jest niewielka, dlatego pojawiają się wątpliwości, czy obserwacja tych chorych i wdrożenie leczenia dopiero w momencie nawrotu nie jest postępowaniem wystarczającym.

Wyniki leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy są złe, niezależnie od wybranego schematu chemioterapii, a uzyskiwane odpowiedzi nie zawsze są związane z wydłużeniem czasu przeżycia. Chore po uprzedniej chemio-radioterapii z zastosowaniem cisplatyny uzyskują znacznie gorsze wyniki leczenia niż otrzymujące

wyłączną radioterapię (abstr. LBA 5504 – porównanie 4 schematów w oparciu o cisplatynę – z paklitakselem, topotekaniem, winorelbina i gemcytabiną, zamknięto wcześniej z powodu braku znamienych różnic w odpowiedzi, przeżyciu i toksyczności; abstr. 5529).

Radioterapia – dr M. Rucińska

Profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI) w ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca jest standardem. Zmniejsza ono o 50% ryzyko przerzutów do mózgu i zwiększa o 5% odsetek 3-letnich przeżyć. Również w uogólnionej postaci tej choroby zmniejsza (z 40 do 15% w ciągu roku) częstość występowania objawowych przerzutów do mózgu oraz zwiększa dwukrotnie (z 13 do 27%) odsetek jednorocznych przeżyć (ASCO 2007). Standardowe dawkowanie obejmuje podanie 25 Gy w 10 frakcjach, a próby intensyfikacji tego leczenia nie poprawiają wyników (abstr. 7514). PCI było również wielokrotnie rozważane i badane w niedrobnokomórkowym raku płuca, gdzie częstość występowania przerzutów do mózgu wynosi według różnych źródeł 20-50%, a u około 30% chorych są one pierwszą lokalizacją rozsiewu. Dotychczasowe wyniki badań i metaanaliza wykazała jednak, że PCI nie wydłuża przeżycia w niedrobnokomórkowym raku płuca. Trwają próby zidentyfikowania grup chorych, którzy mogą być odnieść korzyść z takiego postępowania. W jednej z prac wykazano większe ryzyko przerzutów do mózgu u chorych na raka niepłaskonabłonkowego i z przerzutami do więcej niż jednej grupy węzłowej (abstr. 8113).

Rośnie popularność techniki napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT). Pozwala ona uzyskać lepszą ochronę narządów krytycznych i podać wyższą dawkę terapeutyczną, jednak wyniki badań co do profilu tolerancji i toksyczności wczesnej i późnej są niejednoznaczne (abstr. 5562, 4608, 6048). Panuje pogląd, że wiarygodna i dokładna ocena korzyści oraz zagrożeń wynikających ze stosowania tej metody napromieniania wymaga długoletniej obserwacji.

Ciekawą opcją leczenia okazuje się śródoperacyjna radioterapia raka piersi (*IntraOperative RadioTherapy* – IORT). Pozwala ona na skrócenie czasu leczenia, zmniejsza ryzyko błędów geograficznego, zmniejsza dawkę na drugą pierś i na skórę, a przez to poprawia efekt estetyczny. Wydłuża ona wprawdzie czas operacji o około 40 min., ale charakteryzuje się akceptowalną toksycznością i pozwala na uzyskanie dobrego efektu estetycznego, zwłaszcza, gdy późniejsza teleterapia jest zastosowana w ciągu co najmniej 5-6 tygodni od operacji (abstr. 565, 630, 624).

Kolejne „Spotkanie po ASCO” odbędzie się w Gdyni w dniach 3-4 lipca 2009 r. – do zobaczenia.

Dr med. Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii