

## Sprawozdania • Reports

### Spotkanie po ASCO 2005

Tradycyjnie, w połowie czerwca (11-12 czerwca 2005 r.), środowisko polskich onkologów mogło zapoznać się z najnowszymi doniesieniami przedstawionymi na dorocznej Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). Amerykańska konferencja odbywała się w tym roku od 13 do 17 maja w Orlando na Florydzie, my natomiast, jak co roku, spotkaliśmy się w Trójmieście. „Spotkanie po ASCO” organizowane jest pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Szkoły Onkologii, a w tym roku miało ono również (jako jedno z czterech na świecie) patronat ASCO. Formuła Spotkania nie uległa zmianie, również wykładowcy byli niemal ci sami, co w poprzednich latach.

Przedmiotem pierwszego wykładu była, jak poprzednio, biologia molekularna. Prof. C. Szczylik użył tym razem w tytule określenia „onkologia molekularna”, dając wyraz rosnącej randze tej dziedziny wiedzy. Przedmiotem intensywnych badań są drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych. W miarę zgłębiania wiedzy o mechanizmach ich działania, jest coraz więcej wątpliwości, czy będą to leki idealne. Mimo że mają one swoiste działanie, nie zawsze przyłączenie inhibitora do danego receptora powoduje wybiórcze hamowanie określonego szlaku. Przyczyn tego stanu rzeczy może być kilka, niektóre już poznano. Wiadomo na przykład, że receptor ma skomplikowaną trzeciorzędową strukturę, może on odbierać szereg informacji od różnych ligandów i pod wpływem jednej informacji zmieniać swą konfigurację, co wpływa na odpowiedź na kolejne bodźce. Problemem mogą być także mutacje receptorów. Wreszcie w przekazywaniu sygnału mogą uczestniczyć inne, dotychczas nieodkryte substancje. Podczas tegorocznego kongresu zaprezentowano doniesienia dotyczące surwiwiny (abstr. 547) – białka, którego wysoka ekspresja u chorych z wczesnym rakiem piersi wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Chore te mogłyby być kandydatkami do nowej terapii celowanej (np. antysensowe oligonukleotydy o typie antysurwiwiny). Nowością był również wielopotencjalny doustny inhibitor kinaz – AMG 706 (abstr. 3013), a także tariquidar (XR9576) – inhibitor glikoproteiny P związanej ze zjawiskiem oporności wielolekowej (abstr. 3093). Przedmiotem badań molekularnych pozostają również preparaty o uznanej wartości terapeutycznej, jak choćby trastuzumab. Lek ten stał się istotnym elementem w leczeniu raka piersi, nadal jednak nie wszystkie chore z nadekspresją receptora HER2/*neu* odnoszą korzyść z jego zastosowania. W jednym z doniesień (abstr. 500) wykazano, że 2. stopień histologicznego zróżnicowania wiązał się ze znacznie wyższym (w stosunku do stopnia 3.) odsetkiem odpowiedzi na leczenie tra-

stuzumabem. Nie można też wykluczyć, że odpowiedź na leczenie zależy dodatkowo od innych zjawisk, jak choćby polimorfizmu receptora. Zróżnicowanie genetyczne receptora HER2/*neu* może też wpływać na toksyczność leczenia, co sugerowano w jednej z prac (abstr. 501). Analizując genom 57 chorych leczonych trastuzumabem stwierdzono, że wszystkie 5 przypadków kardiotoksyczności w tej grupie dotyczyło chorych reprezentujących ten sam, określony typ allelu. W jednym z doniesień (abstr. 506) przedstawiono korelacje pomiędzy profilem genowym a stopniem histologicznego zróżnicowania i wynikami leczenia. Przy użyciu testu Affymetrix U133A, stwierdzono, że guzy w stopniu G1 i G3 mają odmienne profile genowe, natomiast guzy w stopniu G2 stanowią mieszaninę profilów genowych, typowych dla G1 lub G3. Na tej podstawie podzielono guzy w stopniu G2 na 2 grupy – G1-podobne i G3-podobne, znacznie różniące się czasem do nawrotu i czasem do wystąpienia przerzutów odległych. Coraz więcej mówi się o komercyjnym zastosowaniu testów określających wrażliwość na określone leki, np. antracykliny, taksoidy (abstr. 543), czy tamoksyfen (abstr. 510). Szczególne nadzieje wiąże się z testami mikromacierzy, które w przyszłości mogą zastąpić badania immunohistochemiczne (abstr. 546). Zainteresowanie wzbudziła także praca polskich autorów (dr M. Litwiniuk i wsp.) dotycząca ekspresji receptora estrogenowego alfa i beta w grupie chorych na dziedzicznego raka piersi (abstr. 550). Wśród tych chorych receptor estrogenowy alfa występuje znacznie rzadziej niż w grupie chorych z rakiem sporadycznym. Autorzy wykazali natomiast, że w grupie chorych z mutacją BRCA1 ekspresja receptora beta jest znacznie częstsza niż receptora alfa, co może częściowo tłumaczyć ochronny efekt tamoksyfenu w odniesieniu do wystąpienia raka drugiej piersi u tych chorych.

Drugi wykład – prof. M. Krzakowskiego – poświęcony był rakowi płuca. Jak co roku, dominowały prace dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przedmiotem wielu badań pozostaje kwestia chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny. Przedstawiono wyniki badania ANITA (abstr. 7013), w którym oceniono wartość chemioterapii NP (winorelbina, ciplatyna) w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego u chorych w stopniu od IB do IIIA. Po kilkuletniej obserwacji (mediana 70 mies.) wykazano korzyść w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia w grupie chorych w stopniu II i IIIA otrzymujących chemioterapię, nie odnotowano natomiast korzyści wśród chorych w stopniu IB. Ponieważ jednak od kilku lat wyniki badań dotyczących tego zagadnienia są niejednoznaczne, a badane grupy są różnorodne pod względem

stopnia klinicznego zaawansowania, potrzebna jest metaanaliza oceniająca cały materiał i poszczególne subpopulacje chorych. Problemem w tych badaniach pozostaje też wysoki odsetek chorych odmawiających kontynuacji leczenia, co nie zawsze wiąże się z jego toksycznością. Rola przedoperacyjnej chemioterapii w NDRP nadal nie jest określona. Przedstawiono badanie SWOG S9900 (abstr. 7012), w którym oceniono wartość schematu PC (paklitaksel, karboplatyna) w grupie 354 chorych w stopniu od IB do IIIA. Chorych przydzielono losowo do 3 cykli PC przed operacją lub do wyłącznego leczenia operacyjnego. Nie wykazano znamienych różnic w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia ani czasu do progresji, natomiast chemioterapia związana była z wyższym odsetkiem powikłań i zgonów pooperacyjnych. Konieczne są dalsze badania, zwłaszcza, że pojęcie „operacyjności” dotyczy chorych o bardzo różnym zaawansowaniu choroby. Szczególny problem stanowią guzy z cechą cN2, ciągle uważane przez wielu autorów za „operacyjne”, pomimo 5-letniego przeżycia w tej grupie chorych w granicach zaledwie 10%. Temu zagadnieniu poświęcono dwa duże badania (INT 0139 – abstr. 7014 i EORTC 08941 – abstr. 7015), w których oceniono wartość leczenia chirurgicznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA (N2). W obu badaniach nie wykazano korzyści ze stosowania chirurgii. Stwierdzono także niekorzystne znaczenie rokownicze wieku, płci męskiej oraz utraty masy ciała. W leczeniu chorych w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania nadal najwięcej zwolenników ma skojarzona chemioradioterapia. Jednoczesne stosowanie obu tych metod poprawia wyniki, jest jednak obciążone znacznie większą toksycznością. W badaniu SWOG S9504 (abstr. 7059) zastosowano skojarzenie chemioterapii PE (cisplatyna, etopozyd) z jednoczesnym konwencjonalnym napromienianiem, a następnie konsolidację docetakselem. Uzyskano wyższy odsetek dłużej przeżyjących w porównaniu do kontrolnej grupy historycznej (z badania SWOG S9019) oraz w stosunku do innych doniesień. Znaczenie chemioterapii w rozsiałym NDRP nadal pozostaje przedmiotem badań. Wprawdzie metaanaliza z 1995 roku wykazała korzyść ze stosowania chemioterapii, jednak nadal nie określono optymalnego schematu leczenia. Uważa się, że różne schematy dwulekowe oparte o pochodne platyny mają w pierwszorazowym leczeniu porównywalną wartość. Trwają badania nad schematami bez pochodnych platyny, np. z użyciem paklitakselu i gemcytabiny (abstr. 7000, 7025). Z drugiej strony żadne z dotychczasowych badań randomizowanych nie wykazało korzyści ze stosowania schematu bez pochodnych platyny w odniesieniu do podstawowych wskaźników przeżycia. Być może schematy te stanowią alternatywę wyłącznie dla określonych grup chorych, z przeciwwskazaniami do pochodnych platyny. Przedstawiono także wyniki badania III fazy porównujące doustny topotekan z dożylnym docetakselem w II rzucie leczenia (abstr. 7017 – kolejne doniesienie z polskimi nazwiskami – pierwszy autor dr R. Ramlau). Wyniki leczenia w obu grupach były porównywalne. Przedstawiono 2 badania – SPIRIT I i SPIRIT II (abstr. 7001 i 7024), oceniające wartość be-

xarotenu (Targretin) – nowego selektywnego aktywatora receptora RXR, który uczestniczy w procesach różnicowania komórek oraz hamowania ich wzrostu. Nie wykazano korzyści z zastosowania tego leku w odniesieniu do całej grupy chorych, jednak uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia w podgrupie chorych, u których w czasie stosowania leku doszło do hipertrójglicydemii. Ta ciekawa obserwacja będzie przedmiotem dalszych analiz. Prezentacja badań randomizowanych, które przyniosły negatywny wynik, jest podczas sesji ustnych dużych kongresów nadal rzadkością, dlatego warto zapamiętać to doniesienie (pierwszy autor prof. J. Jassem). Wśród terapii celowanych warto wspomnieć o randomizowanym badaniu z zastosowaniem bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią PC (paklitaksel, karboplatyna – abstr. 4). Wykazano w nim wydłużenie mediany czasu przeżycia pod wpływem skojarzonego leczenia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, jednak różnica wyniosła jedynie 2 mies., a równocześnie leczeniu skojarzonemu towarzyszył wyższy odsetek powikłań krwotocznych. Bortezomib – inhibitor proteasomu – jest znany od niedawna jako lek kolejnego rzutu u chorych na szpiczaka. W ostatnich latach trwają również badania nad ustaleniem roli tego preparatu w leczeniu guzów litych, w tym również NDRP. Przedstawiono badanie (abstr. 7034), w którym wykazano korzyść z połączenia bortezomibu z docetakselem w leczeniu chorych z niepowodzeniem po poprzedniej chemioterapii. Wyniki te są jednak bardzo wczesne, w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia. W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP) nie odnotowano postępu. Prezentowane badania (abstr. 7004, 7046) pozwalają sądzić, że nową alternatywą mogą być schematy z wykorzystaniem inhibitorów topoizomazy. Podobnie jak w ubiegłym roku względnie dużo prac dotyczyło międzybłoniaka opłucnej. Zwiększona ekspozycja populacji na azbest w drugiej połowie XX wieku spowodowała wzrost zachorowalności na ten nowotwór. Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia systemowego, a doświetlenie leczenia operacyjnego możliwe jest rzadko. Tylko w 20% przypadków nowotwór rozpoznawany jest w fazie wczesnej, a mediana czasu przeżycia wynosi ok. 1,5 roku. Kontynuowane są badania z zastosowaniem pemetreksedu. Na uwagę zasługuje także doniesienie dotyczące zastosowania bewacizumabu w leczeniu tego nowotworu (abstr. 7019). Wyniki te mają jednak charakter wstępny; na razie nie podano przeżyć, obserwowano jednak wyższy odsetek typowych dla bewacizumabu powikłań krwotocznych i nadciśnienia.

Kolejny wykład – dr B. Utrackiej – dotyczył nowotworów narządu rodowego, w tym – przede wszystkim raka jajnika. Po raz kolejny podkreślono ogromną rolę optymalnego postępowania chirurgicznego, które ma największy wpływ na wydłużenie czasu do progresji (abstr. 5003). Korzyść z usunięcia okołoaortalnych i biodrowych węzłów chłonnych wydają się odnosić tylko te chore, u których przeprowadzono maksymalną cytoredukcję. W jednym z badań (abstr. 5005) wykazano, że to właśnie objętość guza rezydualnego, a nie szereg analizowanych markerów molekularnych (P53, BCL2, P21, Mib-1, c-Erb

B2, ploidy DNA, frakcja komórek w fazie S czy indeks mitotyczny), miała wpływ na czas przeżycia. Również w leczeniu chirurgicznym nawrotu największą korzyść odnoszą chore, u których pierwszy zabieg wykonano w sposób optymalny (abstr. 5004). W leczeniu systemowym nadal standardem pozostaje skojarzenie paklitakselu i pochodnej platyny, ponieważ jednak efekty tego leczenia nie są zadowalające, toczy się szereg badań w celu jego optymalizacji. W tym roku przedstawiono m.in. wyniki badania II fazy, oceniające efekty zastosowania nowej pochodnej paklitakselu – paclitaxel poliglumex (PPX – XYOTAX). Jest to preparat rozpuszczalny w wodzie, może być podawany w czasie 10 min, nie zawiera kremoforu, a więc nie wymaga stosowania premedykacji. W leczeniu I linii zastosowanym u 82 chorych w III i IV stopniu (po uprzedniej standardowej operacji cytoredukcyjnej) uzyskano 95% odpowiedzi mierzonych stężeniem Ca125 (abstr. 5012). Zaletą tej formy leczenia jest także jego względnie mała neurotoksyczność. Nie zaobserwowano korzyści ze stosowania schematów trójlekowych (z gemcytabiną – abstr. 5016), wysokodawkowych (abstr. 5006) czy konsolidacji leczenia topotekanem po 6 cyklach chemioterapii PC (abstr. 5007). Trwają także badania nad zastosowaniem terapii celowanej w raku jajnika. W 80% przypadków rozsialego raka jajnika (zwłaszcza przy obecności wodobrzusza) stwierdza się nadekspresję VEGF, co skłania do badań z udziałem bewacizumabu. W sesji poświęconej chemioterapii dootrzewnowej stwierdzono, że metoda ta może przynosić wyraźną korzyść (z wydłużeniem przeżycia łącznie) tylko u chorych z małą masą guza. Jest to metoda kosztowna i trudna w zastosowaniu (powikłania zapalne, perforacje, niedrożność cewnika), a zatem powinna być stosowana tylko u starannie dobranych chorych. Nadal brak jednomyślności w kwestii leczenia nawrotów. W ciągu ostatnich lat pojawiło się kilka badań, ale ich wyniki były niejednoznaczne. Badacze z Wielkiej Brytanii przeprowadzili prospektywne badanie randomizowane porównujące przeżycia chorych poddanych chemioterapii wybranej na podstawie testu wrażliwości lub w oparciu o doświadczenie lekarza. Uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi w pierwszej grupie, jednak nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia.

Doniesienia dotyczące czerniaka i mięsaków tkanek miękkich (MTM) przedstawił doc. W. Ruka. Nadal brak postępu w systemowym leczeniu czerniaka. Trwają natomiast badania nad doskonaleniem leczenia chirurgicznego. Stan węzłów chłonnych jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym w czerniaku skóry, a biopsja węzła wartowniczego pozwala na wykonanie odpowiednio wcześniej usunięcia regionalnych węzłów chłonnych. W jednym z cytowanych badań (abstr. 7500) przeżycia chorych w I stopniu klinicznego zaawansowania, u których wykonano biopsję węzła wartowniczego i następnie selektywne usunięcie węzłów chłonnych były znacznie lepsze w porównaniu do chorych, u których wykonano usunięcie węzłów chłonnych dopiero po ujawnieniu się przerzutów do tych węzłów. Autorzy rekomendują biopsję węzła wartowniczego jako standardowe postępowanie w leczeniu wczesnych postaci czerniaka skóry. Kolejna polska praca

– autorstwa zespołu doc. Ruki (abstr. 7502) dotyczyła kontrowersyjnej kwestii przerzutów *in-transit*. Są to przerzuty obserwowane pomiędzy blizną po usunięciu ogniska pierwotnego a najbliższym splotem chłonki. Niektórzy badacze uważają, że biopsja węzła wartowniczego zwiększa odsetek tych przerzutów, co tłumaczone jest zjawiskiem limfostazy. Zespół doc. Ruki potwierdził tę obserwację, wykazując równocześnie, że nawroty po wykonaniu biopsji węzła wartowniczego mają korzystniejszy przebieg, niż u pozostałych chorych.

MTM są nowotworami o dużej różnorodności w aspekcie biologicznym i klinicznym. Brak jest jednak prac odnoszących się do poszczególnych typów MTM. Nadal trwają intensywne badania nad stosowaniem imatinibu. Obecnie sugeruje się, że nie należy przerywać leczenia tym preparatem, nawet po usunięciu zmian resztkowych (abstr. 9038, 9037 – kolejna polska praca – pierwszy autor – dr Rutkowski). W innej pracy dotyczącej zastosowania imatinibu w leczeniu struniaka (abstr. 9012), uzyskano korzyść kliniczną (regresję lub stabilizację) u 61% chorych.

Kolejny wykład – dotyczący raka piersi – przedstawił prof. J. Jassem. Wykład został podzielony tematycznie na 3 części – pierwsza dotyczyła trastuzumabu, druga – roli inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi i trzecia – taksoidów. Wśród doniesień dotyczących zastosowania trastuzumabu największym wydarzeniem kongresu okazały się prace przedstawione w specjalnej sesji „Late breaking”. W pierwszym doniesieniu przedstawiono wspólną analizę danych pochodzących z wcześniej publikowanych badań – NSABP-B31 i NCCTG-N9831. Ocenie poddano łącznie 3351 chorych z wczesnym rakiem piersi, poddanych amputacji lub leczeniu oszczędzającemu, u których stwierdzono przerzuty do pachowych węzłów chłonnych. Chore te otrzymały leczenie uzupełniające z udziałem doksorubicyny i paklitakselu (w różnym skojarzeniu) z dodatkiem lub bez dodatku trastuzumabu. W grupie chorych otrzymujących trastuzumab uzyskano zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 52% (HR=0,48), jednocześnie obserwowano jednak zwiększony odsetek powikłań kardiologicznych (4,1% niewydolności lewokomorowej w grupie leczonej trastuzumabem w porównaniu do 0,7% w grupie bez trastuzumabu). Ogromne zainteresowanie towarzyszyło również prezentacji pierwszych wyników ogólnosiłowego badania HERA. Po 2,5-roczej obserwacji stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia nawrotu o 46% (HR=0,54). Wyniki te są bardzo obiecujące, trzeba jednak pamiętać, że czas obserwacji chorych we wszystkich trzech badaniach jest jeszcze względnie krótki. Trastuzumab może znacząco poprawić skuteczność leczenia uzupełniającego u chorych z nadekspresją receptora HER-2, nie można jednak zapominać o bardzo wysokich kosztach tego leku. W innej sesji przedstawiono najnowsze wyniki badania BIG 1-98 (abstr. 511), w którym porównano skuteczność zastosowania letrozolu i tamoksyfenu w uzupełniającym leczeniu raka piersi. Na grupie ponad 8 tysięcy chorych wykazano, że zastosowanie letrozolu zmniejsza wyraźnie względne ryzyko nawrotu, przy czym

różnica bezwzględna po 5 latach wynosi jedynie 2,6%. Obserwuje się także odmienny profil toksyczności obu preparatów – w grupie chorych leczonych letrozolem wykazano wyższy odsetek złamań kości, a także powikłań kardiologicznych (choroby niedokrwiennej serca). W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku dużych badań randomizowanych (ATAC, MI17, IES) oceniających wartość nowych leków hormonalnych w uzupełniającym leczeniu raka piersi. Ich wyniki są podobne (również w odniesieniu do profilu toksyczności) – zastosowanie zarówno letrozolu, anastrozolu jak i exemestanu pozwala na wydłużenie czasu do nawrotu, ale – jak dotąd – nie wydłuża całkowitego przeżycia. Obecnie standardem uzupełniającej hormonoterapii (zarówno w Polsce, jak i w innych krajach europejskich) pozostaje tamoksyfen, natomiast nowe leki stanowią wartościową alternatywę u chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu (wcześniejsze incydenty lub wywiad rodzinny w kierunku powikłań zakrzepowo-zatorowych czy dziedziczne mutacje czynnika V). Być może jednak w niedalekiej przyszłości możliwe stanie się oznaczanie parametrów molekularnych pozwalających przewidzieć ryzyko nawrotu w przebiegu stosowania tamoksyfenu, co spowoduje zmianę obecnego standardu (abstr. 505, 509, 510). Nadal kontrowersyjna jest rola taksoidów w uzupełniającym leczeniu raka piersi. Podczas tegorocznego kongresu przedstawiono wyniki dwu kolejnych badań, z których jedno, porównujące 4 cykle doksorubicyny i cyklofosfamidu z 4 cyklami doksorubicyny i docetakselu, okazało się negatywne (abstr. 512), a inne, porównujące 4 cykle doksorubicyny i 4 cykle CMF ze schematem obejmującym 4 cykle doksorubicyny z paklitaksellem i 4 cykle CMF, wykazało wydłużenie czasu do nawrotu pod wpływem paklitakselu (abstr. 513).

Tematem drugiego wykładu prof. C. Szczylika był rak nerki. Najciekawsze prace odnoszące się do leczenia systemowego dotyczyły sorafenibu (BAY-43-9006). Jest to nowy inhibitor kinaz, który hamuje proliferację i angiogenezę poprzez obniżenie poziomu kinazy Raf oraz poprzez działanie na receptory kinaz tyrozynowych VEGFR-2 i PDGFR-beta. Lek ten jest dobrze tolerowany, znacząco zmniejsza ukrwienie guza i przepływ naczyniowy (ocenione w badaniu MRI z dynamicznym zastosowaniem kontrastu) i daje poprawę parametrów czasu przeżycia (abstr. 3005 – w odniesieniu do DFS i abstr. 4510 – w odniesieniu do PFS).

Doniesienia na temat nowotworów przewodu pokarmowego przedstawiła, jak co roku, dr M. Wełnicka-Jaśkiewicz. W leczeniu uzupełniającym uwagę zwróciły trzy badania – PETACC3 (abstr. 8, dodanie irinotekanu do 5 fluorouracylu i leukoworyny u chorych w stopniu III), NSABP C-07 (abstr. 3500, cotygodniowe podawanie oksaliplatin i 5 fluorouracylu i leukoworyny u chorych w stopniu II i III – schematu FLOX) oraz MOSAIC (abstr. 3501; dodanie oksaliplatin do 5 fluorouracylu i leukoworyny u chorych w stopniu II i III). We wszystkich tych badaniach dodanie nowych leków związane było z wydłużeniem czasu do nawrotu choroby (w badaniu PETACC3 było ono nieznamiennie; znamienność uzyskano dopiero

po manipulacji polegającej na wyłączeniu wtórnych nowotworów z ogólnej ilości niepowodzeń). Jednocześnie jednak dodanie nowych leków powoduje zmianę profilu toksyczności (w badaniach z oksaliplatiną wzrost ryzyka powikłań neurotoksycznych, natomiast w badaniu z irinotekaniem wysoki odsetek neutropenii i biegunek). Warto dodać, że wyniki badań NSABP C-07 i MOSAIC są porównywalne, natomiast schemat FLOX jest tańszy. Nadal nierozwiązana pozostaje kwestia leczenia uzupełniającego chorych w stopniu II, bowiem brak jest badań dotyczących wyłącznie chorych w tym stopniu i obecnie leczenie uzupełniające w tej grupie nie jest zalecane. W Europie dopuszcza się jedynie leczenie chorych w stopniu II z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Być może ocena profilu genowego pozwoli w przyszłości lepiej wyodrębnić grupy chorych, którzy mogą odnieść korzyść z tego leczenia.

Dr R. Zaucha przedstawiła postępy w leczeniu wspomagającym. Korzyść ze stosowania bifosfonianów nie budzi dziś kontrowersji, trwają jednak badania oceniające wartość tych leków w profilaktyce osteopenii wywołanej leczeniem nowotworowym. Stwierdzono, że nawet pulsy deksametasonu podawane jako element chemioterapii co 3-4 tygodnie, mogą wpływać na obniżenie gęstości masy kostnej (BMD). Podanie pojedynczej dawki zoledronianu w ciągu roku może powodować długotrwały efekt w postaci wzrostu BMD i zmniejszenie nasilenia osteopenii (abstr. 8023). Przedmiotem badań III fazy są nowe leki przeciwwymiotne – antagoniści receptora NK1 (aprepitant), które mogą okazać się lepsze w kontrolowaniu wczesnych i opóźnionych wymiotów po chemioterapii zawierającej cisplatinę (abstr. 8007). Ciekawa praca dotyczyła zespołu przewlekłego przemęczenia i zaburzeń funkcji OUN (zaburzenia pamięci i snu, określane mianem *chemobrain*) występujących u chorych po chemioterapii (abstr. 8000). Z badania wyłączono chorych z niedokrwistością. W leczeniu tego zespołu zastosowano deksmetylfenidat (d-MPH, Focalin) i w ocenie przeprowadzonej na podstawie kwestionariusza FACIT-F uzyskano znaczną poprawę w porównaniu do placebo, przy dobrej tolerancji badanego preparatu.

Prace dotyczące chłoniaków i ziarnicy przedstawił dr R. Dziadziuszko. Przejawem postępu w leczeniu ziarnicy są wieloletnie przeżycia chorych, pojawia się jednak problem późnych powikłań po przebytych leczeniu. Podczas kongresu przedstawiono kilka badań analizujących możliwość obniżenia intensywności leczenia skojarzonego chorych z wczesną postacią ziarnicy (abstr. 6505 i 6506). Choć obserwacje chorych są jeszcze dość krótkie, wydaje się, że zmniejszenie dawki radioterapii z 36 do 20 Gy nie pogarsza wyników leczenia, podczas gdy całkowita rezygnacja z radioterapii po typowym leczeniu systemowym wyraźnie zwiększa ryzyko nawrotu u chorych w I i II stopniu zaawansowania. Obecnie toczy się również badanie, w którym chorzy otrzymują chemioterapię wg schematu ABVD w różnych modyfikacjach, z wyłączeniem poszczególnych składowych tego schematu. Celem badania jest właśnie ocena późnych powikłań, na wyniki trzeba jednak poczekać jeszcze wiele lat. Istotny problem kliniczny

stanowią niezmiennie nawroty ziarnicy. W jednym z badań (abstr. 6508) podjęto próbę oceny efektów konwencjonalnej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii wysokodawkowej połączonej z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Nie wykazano różnic w zakresie całkowitego czasu przeżycia, natomiast w podgrupie chorych z pierwszym nawrotem zastosowanie wysokich dawek cytostatyków w połączeniu z przeszczepem związane było z dłuższym, 2-letnim okresem wolnym od niepowodzenia. Dominującym tematem sesji „chłoniaków” było zastosowanie rituksimabu w leczeniu chłoniaków gruczolowych. Stwierdzono, że dodanie rituksimabu do standardowej chemioterapii (CVP) poprawia wyniki leczenia tych nowotworów, niezależnie od wyjściowych czynników rokowniczych (ustalanych wg wskaźników FLIPI). Wstępne wyniki wskazują na wyraźne wydłużenie czasu do progresji u wcześniej nie leczonych chorych, bez wpływu na całkowity czas przeżycia (abstr. 6525). Potwierdzono także korzyść ze stosowania tego leku w chemioopornych lub nawrotowych chłoniakach gruczolowych oraz chłoniakach z komórek płaszczka (abstr. 6527).

Zagadnieniom urologicznym poświęcony był drugi wykład dr R. Zauchy. Ciekawym i niewyjaśnionym do końca zagadnieniem pozostaje naturalny przebieg raka gruczołu krokowego. W opinii niektórych autorów we wczesnych stadiach podejmowanie agresywnego leczenia natychmiast po rozpoznaniu nie zawsze jest konieczne. Być może dla wielu chorych metoda wyczekiwania (*watchful waiting*) i podjęcie leczenia w momencie wyraźnej progresji jest korzystne, zwłaszcza uwzględniając niepożądane objawy leczenia. W retrospektywnym amerykańskim badaniu przeanalizowano losy prawie 2,5 tys. chorych na raka gruczołu krokowego i podjęto próbę określenia czynników, które mogą ułatwić podjęcie decyzji o leczeniu (abstr. 4512). Na podstawie kilkuletniej obserwacji (mediana 89 mies.) stwierdzono, że u chorych młodszych (poniżej 60 r.ż.), z szybkim czasem podwojenia PSA (wyjściowe stężenie powyżej 20 ng/ml i podwojenie w czasie poniżej 6 mies.) występuje duże ryzyko szybkiej progresji i chorzy tacy powinni być operowani już po rozpoznaniu choroby. Z kolei w grupie chorych powyżej 60 r.ż. z niskim wyjściowym stężeniem PSA (poniżej 5 ng/ml) i długim czasem podwojenia (powyżej 18 mies.), taktyka wyczekiwania może być wystarczająca. Podejmowane są próby zastosowania immunoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego (abstr. 4500, 4501, 4518), jednak wyniki badań są bardzo wczesne i nie upoważniają do wyciągania wniosków. W leczeniu zarodkowych guzów jąder dużym problemem pozostają chorzy z nawrotem lub brakiem całkowitej remisji po pierwszorazym leczeniu. Wydaje się, że szansą dla nich może być agresywna chemioterapia (schemat TICE – paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) z autologicznym przeszczepem komór-

rek macierzystych szpiku (abstr. 4503). W leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego prowadzone są próby leczenia trastuzumabem (u ponad 50% chorych stwierdza się nadekspresję receptora HER2/*neu*, abstr. 4507).

Ostatni wykład – dotyczący nowotworów głowy i szyi – przedstawiła dr M. Rucińska. Wiele miejsca poświęcono terapii celowanej. Przedstawiono m.in. kilka badań dotyczących skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią w nawrotach lub przerzutach odległych oraz z radioterapią w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworów głowy i szyi (abstr. 5505, 5529, 5533). Lek ten wydaje się szczególnie wartościowy u chorych opornych na cisplatynę. Być może poprawia on efekty radioterapii i zwiększa możliwość zachowania narządu, nie zwiększając przy tym ryzyka powikłań ani nie obniżając jakości życia. Rola drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu nowotworów głowy i szyi nadal nie jest ustalona. Leki te, będące obecnie w drugiej fazie badań klinicznych (abstr. 5531, 5504), są dobrze tolerowane, ale nie wykazują istotnego wpływu na przeżycie. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania. Leczenie nowotworów głowy i szyi obciążone jest poważnymi powikłaniami wczesnymi i późnymi, stąd nadal trwają badania nad zapobieganiem zapaleniom i suchości błony śluzowej jamy ustnej (abstr. 5500, 5503, 5506). Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem techniki modulacji wiązki (IMRT). Pozwala to na zmniejszenie odsetka kserostomii (abstr. 5501) i wydaje się skuteczniejsze niż stosowanie amifostyny (abstr. 5502). W ciągu ostatnich kilku lat sporo badań poświęcono roli ekspresji cyklooksygenazy-2 (Cox-2) w różnych nowotworach, również głowy i szyi. Zwiększona ekspresja tego enzymu wiąże się ze wzrostem dysplastycznych przemian nabłonka u palaczy tytoniu, a także z gorszym rokowaniem u chorych na nowotwory inwazyjne (abstr. 5508), jednak stosowanie inhibitorów tego enzymu (celecoxib) nie daje wyraźnych korzyści (abstr. 1025). Ponadto doniesienia o możliwej kardiotoksyczności inhibitorów Cox-2 wywołały pewien niepokój wśród badaczy i spowodowały zawieszenie wielu badań tych leków w różnych nowotworach.

Tegoroczne „Spotkanie po ASCO” pozwoliło dużej grupie lekarzy zapoznać się z najnowszą wiedzą dotyczącą leczenia nowotworów. Przez całe dwa dni sala wykładowa była wypełniona po brzegi, co najdobitniej świadczy o jakości przygotowanych prezentacji. Zainteresowanie „Spotkaniem” nie słabnie ani z roku na rok, ani z wykładu na wykład. Dziękujemy wykładowcom i organizatorom za przygotowanie tego znakomitego spotkania. Do zobaczenia za rok.

**Dr med. Barbara Radecka**  
Opolskie Centrum Onkologii

## Sprawozdanie z konferencji „Statistical Innovations in Clinical Trials”

W dniach 26-27 września 2005 r. wzięłam udział w 5 Międzynarodowej Konferencji poświęconej Metodoms Statystycznym w Biofarmacji (5<sup>th</sup> International Meeting on Statistical Methods in Biopharmacy) pt. „Statistical Innovations in Clinical Trials”, organizowanej pod patronatem Francuskiego Towarzystwa Statystycznego w Paryżu. W komisji programowej konferencji zasiedli m.in. Marc Buyse z International Drug Development Institute, Simon Day z Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency w Wielkiej Brytanii, Peter Lachenbruch z FDA w USA oraz Geert Molenberghs z Limburgs Universitair Centrum w Belgii.

Konferencja poświęcona była nowym metodom planowania i analizy danych klinicznych, w szczególności metodom dotyczącym badań genetycznych, wcześniej identyfikowalnych punktów końcowych, metod bayesowskich oraz sposobów adaptacji wielkości próby w czasie trwania badania.

Od czasu rozwinięcia technologii mikromacierzy umożliwiających badanie ekspresji tysięcy genów jednocześnie, rośnie zainteresowanie identyfikacją zmian ekspresji genów obserwowanych w nowotworach oraz oceną ich wpływu na punkty końcowe typu przeżycie. Rośnie potrzeba rozpoznawania wpływu poziomu ekspresji genów na przebieg choroby oraz znalezienia markerów poprawy rokowania pacjentów.

Jan Bogaerts z EORTC w swoim wystąpieniu pt. „Challenges in the design of the MINDACT (Microarray in node negative disease may avoid chemotherapy) trial” przedstawił założenia badania, którego celem będzie porównanie znaczenia znanych klinicznych czynników rokowniczych ze znaczeniem rokowniczym profilu genetycznego ustalonego na podstawie poziomu ekspresji 70 wybranych genów.

Znaczenie ekspresji 70 wybranych genów na czas do wystąpienia przerzutów odległych, u pacjentek z rakiem piersi i niezajętymi węzłami chłonnymi, zostało opracowane i opublikowane w 2002 r. przez naukowców z Netherlands Cancer Institute (Van't Veer LJ, et al, *Nature* 2002; 415, and Van de Vijer et al, *N Engl J Med* 2002). Na podstawie poziomu ekspresji genów wyłoniono dwie grupy o różnym, wysokim i niskim, ryzyku wystąpienia przerzutów odległych. Holenderscy naukowcy potwierdzili na grupie 295 pacjentek, że podział na grupy ryzyka zdefiniowane na podstawie ekspresji genów doskonale odzwierciedla poziom ryzyka związany z tradycyjnymi czynnikami prognostycznymi (kliniczno-patologiczna klasyfikacja), a także, na podstawie 10-letniej obserwacji, jednoznacznie identyfikuje pacjentki o wysokim i niskim ryzyku nawrotu.

Celem badania MINDACT jest wykorzystanie klasyfikacji opartej na genach w podejmowaniu decyzji o konieczności odbycia adjuwantowej chemioterapii u pacjentek z rakiem piersi z niezajętymi węzłami chłonnymi. Do badania planuje się włączenie 6000 pacjentek spełniających określone kryteria włączenia. Na podstawie pobranej

próbki RNA oraz na podstawie uznanych czynników prognostycznych pacjentki zostaną zakwalifikowane do trzech grup: grupy wysokiego ryzyka (wysokie ryzyko w obu klasyfikacjach), w której, metodą randomizacji, pacjentkom zostanie przydzielona jedna z dwóch rodzajów chemioterapii adjuwantowej; grupy niskiego ryzyka (niskie ryzyko w obu klasyfikacjach), w której pacjentki poddane zostaną standardowemu leczeniu bez udziału chemioterapii; grupy mieszanej (wysokie ryzyko na podstawie ekspresji genów i niskie ryzyko na podstawie klasyfikacji klinicznej, lub odwrotnie), w której pacjentki, w sposób losowy, zostaną przydzielone do jednej z dwóch wcześniej wymienionych grup. Wszystkie pacjentki z dodatnimi receptorami estrogenowymi, zostaną dodatkowo, w sposób losowy, poddane dwóm różnym metodom hormonoterapii.

Celem badania jest wykazanie, że pacjentkom o niskim ryzyku „genetycznym” i wysokim ryzyku „klinicznym” można oszczędzić obciążeń związanych z adjuwantowym leczeniem chemicznym bez narażania na wcześniejsze wystąpienie przerzutów odległych. Cele drugoplanowe to porównanie skuteczności oraz toksyczności dwóch rodzajów chemioterapii u pacjentek z wysokim ryzykiem przerzutów odległych oraz porównanie czasu do nawrotu/progresji choroby w zależności od zastosowanej hormonoterapii.

Badanie zostało zaakceptowane przez EORTC Protocol Review Committee w maju 2005, a nabór pacjentów do badania ma się rozpocząć na przełomie 2005 i 2006 roku.

W drugiej sesji Ron Brookmeyer z Departamentu Biostatystyki z John Hopkins University w Baltimore, w USA, a po nim kolejni prelegenci, omawiali aspekty związane z równoległą oceną wielu punktów końcowych (*multiple endpoints*), korzyści i wątpliwości związane z identyfikacją zastępczych punktów końcowych (*surrogate endpoints*), które w odpowiednim stopniu mogłyby oddawać postępowanie choroby, a których ocena jest możliwa znacznie wcześniej niż ocena bezpośrednich kryteriów oceny.

W szczególności, nie ma pojedynczego kryterium oceniającego postęp choroby Alzheimerera. W zastępstwie stosuje się równoległe szereg testów neuropsychologicznych, które mają oceniać zdolność poznawczą i ruchową pacjenta. Podobne wątpliwości dotyczą oceny jakości życia, której nie da się wyrazić w sposób pełny i jednoznaczny przy pomocy jednego parametru. Powstaje pytanie o ocenę skuteczności stosowanych terapii, w sytuacji, gdy nie ma pojedynczego narzędzia oceniającego postęp choroby. Znalezienie miary, kumulującej w sobie informacje zebrane przy pomocy kilku różnych narzędzi, pozostaje nadal wyzwaniem dla badaczy. Z drugiej strony niezwykle ważne jest, aby definiując ogólne kryteria oceny, nie narazić się na utratę informacji. Korzyść z leczenia eksperymentalnego obserwowana pod kątem jednego z kryteriów oceny zakłada, że inne aspekty pozostają bez zmian, a przecież terapia może wpływać wielorako na pa-

cja, jak również w wielu aspektach efekt terapii może pozostawać nieznanym.

Przyjęcie wielu punktów końcowych nakazuje szczególną ostrożność przy wyborze poziomu istotności dla poszczególnych testów – jak wiadomo, wraz ze wzrostem liczby wykonanych testów drastycznie rośnie niebezpieczeństwo uzyskania wyników fałszywie dodatnich (duży poziom błędu I rodzaju).

Wiele uwagi poświęcono właściwemu zaplanowaniu analiz przejściowych. W badaniu zaplanowanym z góry na włączenie ustalonej liczby pacjentów, w analizach przejściowych nie ma możliwości wykrycia różnicy pomiędzy porównywanymi metodami, o ile nie jest ona znacznie większa niż założona. W badaniach sekwencyjnych, decyzja o włączeniu kolejnej grupy pacjentów, o ustalonej liczbie, oparta jest na ocenie wyników leczenia u pacjentów już włączonych. Tu również ogromny nacisk należy położyć na właściwe zdefiniowanie reguł przerywania badania. W obu przypadkach należy kontrolować rosnący poziom błędu I-go rodzaju. Należy pamiętać, że badanie, które ma dostateczną moc wykrycia różnic pod kątem głównego punktu końcowego, nie musi mieć wystarczającej mocy do wykrycia różnic w innych kryteriach oceny.

W wystąpieniach szczegółowo omówiono przykłady badań, w których zaplanowano ocenę kilku równoważnych punktów końcowych oraz ocenę wielokrotną tych samych punktów końcowych poprzez wykonywanie analiz przejściowych.

Profesor David Spiegelhalter z Instytutu Zdrowia Publicznego przy Uniwersytecie w Cambridge w swoim wystąpieniu pt. „Potential roles for Bayesian approaches in clinical trials” przedstawił alternatywne spojrzenie na planowanie badań klinicznych. Thomas Bayes w 1763 roku zaproponował regułę prawdopodobieństwa warunkowego, pozwalającą ocenić, na ile postawiona hipoteza jest zgodna z danymi, które mamy w ręku, a nie odwrotnie, jak w klasycznej teorii: na ile dane, które mamy w ręku są zgodne z hipotezą, którą postawiliśmy. W obliczeniach wykorzystuje się tzw. *prior probability*, które wynika wprost z wcześniejszych doświadczeń na danym polu. Nurt bayesowski ma tak wielu zwolenników, jak i przeciwników. W tej sesji omówiono przykłady zastosowań teorii bayesowskich w badaniach klinicznych wczesnych faz, w oce-

nie bezpieczeństwa i kosztów związanych z leczeniem, jak również w planowaniu rozmiaru próby (J-M Grounin z Uniwersytetu w Rouen we Francji, „Bayesian sample size determination in non-sequential clinical trials: statistical aspects and some regulatory considerations”).

Ostatnia sesja pt. „Is re-sampling useful to plan and analyze clinical trials?” poświęcona była metodom modelowania statystycznego, służącym uzyskaniu jak największej ilości informacji z badań klinicznych, wykorzystującym tzw. resampling, czyli tworzenie w sposób losowy nowych próbek danych z danych, które zostały zebrane. Dzięki tym metodom można uzyskać lepszą ocenę precyzji parametrów modelu, czy charakterystyk bazowych. W szczególności dzięki metodom typu resampling można skonstruować w nieparametryczny sposób, podobnie do metody Greenwooda, przedziały ufności dla krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Na koniec K. Desseaux ze Szpitala Saint-Louis w Paryżu w wystąpieniu pt. „Adaptative two-stage design with sample size reassessment for survival trials” omówiła metodę planowania badania, która umożliwia ponowną estymację wymaganego rozmiaru próby na podstawie wyników otrzymanych w analizach przejściowych. W tradycyjnym podejściu planowanie rozmiaru próby opiera się na oszacowaniu oczekiwanej skuteczności oraz spodziewanej częstości zdarzeń. Niewłaściwe oszacowanie tych kluczowych wielkości może skutkować zbyt niską mocą badania lub zbyt dużą wielkością próby. Omówione zostało podejście, zaproponowane wcześniej przez Schaeffera i Mullera (2001), które, kontrolując poziom błędu I-go i II-go rodzaju, pozwala na przerywanie badania ze względu na zaobserwowaną skuteczność lub toksyczność lub włączenie kolejnej grupy chorych po ponownej estymacji rozmiaru próby. W sposób dynamiczny monitorowana jest zarówno moc badania jak i reguły przerywania.

*Dziękuję Dyrekcji Centrum Onkologii – Instytutu oraz panu doc. Mariuszowi Bidzińskiemu, panu doc. Janowi Walewskiemu oraz panu dr. Januszowi Mederowi za umożliwienie mi wzięcia udziału w konferencji.*

**Mgr Ewa Kraszewska**  
Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie