

Maciej Kawecki

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCPr.2018.0038.

Należy cytować wersję pierwotną.

Kolejny punkt dla immunoterapii — połączenie chemioterapii oraz immunoterapii nową opcją w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Możliwości leczenia chorych na uogólnionego drobnokomórkowego raka płuca (SCLC, *small-cell lung cancer*) nie zmieniły się przez ostatnie 20 lat. Skuteczność standardowej chemioterapii, opartej na pochodnych platyny, jest ograniczona, pomimo osiąganego wysokiego odsetka odpowiedzi. Liczne próby poprawy wyników poprzez dodanie innych leków do standardowej chemioterapii nie przyniosły efektu. Sukcesy nowych leków ukierunkowanych na punkty kontroli układu immunologicznego doprowadziły do prób zastosowania tego rodzaju leczenia także w SCLC. Niestety, pierwsze badania oceniające połączenie standardowej chemioterapii z inhibitorem CTLA-4 oraz skuteczność leczenia podtrzymującego pembrolizumabem po zakończonej pierwszej linii chemioterapii nie przyniosły spodziewanych rezultatów. Uzyskane wyniki były szczególnie rozczarowujące przy uwzględnieniu częstego występowania wysokiego obciążenia mutacjami (TMB, *high tumour mutational burden*) w SCLC, które teoretycznie powinno czynić ten nowotwór bardziej podatnym na leczenie inhibitorami punktów kontroli. Na szczęście, nowe dane, oceniające skuteczność inhibitora PD-L1, atezolizumabu, w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego SCLC, potwierdzają skuteczność immunoterapii także w tym nowotworze.

Horn i wsp. [1] opublikowali wyniki badania IMpower 133 w „New England Journal of Medicine” 25 września 2018 roku. W badaniu tym porównano kombinację atezolizumabu z chemioterapią (składającą się z karboplatyny w dawce AUC 5 w dniu 1. oraz etopozydu 100 mg/m² podanych w dniach 1.–3. trwającego 21 dni cyklu) względem identycznej chemioterapii oraz placebo w grupie chorych z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, uogólnionym SCLC. Po podaniu 4 cykli chemioterapii indukcyjnej chorzy kontynuowali leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub otrzymywali placebo. Nie stosowano zasady *cross-over* w razie stwierdzenia progresji w grupie placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania były przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*), a kluczowe

drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi. Do badania włączono 403 chorych, randomizowanych w stosunku 1:1 do obu ramion. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy; mediana OS osiągnęła 12,3 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 10,8–15,9] w grupie chorych otrzymujących atezolizumab w porównaniu z 10,3 miesiąca (95% CI 9,3–11,3) w grupie chorych otrzymujących placebo, czemu odpowiada współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszący 0,70 (95% CI 0,54–0,91; $p = 0,007$). Odsetek jednorocznego przeżycia osiągnął 51,7% w ramieniu atezolizumabu oraz 38,2% w ramieniu placebo. Ocenione przez badacza PFS było także lepsze w ramieniu eksperymentalnym i wynosiło 5,2 miesiąca (95% CI 4,4–5,6) w porównaniu z 4,9 miesiąca (95% CI 4,2–4,5) w ramieniu kontrolnym (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96; $p = 0,02$). Osiągnięte wyniki były porównywalne we wszystkich analizowanych podgrupach, poza chorymi z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz młodszymi niż 65 lat, u których korzyść z podawania atezolizumabu wydaje się nieco mniejsza. W odróżnieniu od dotychczasowych wyników atezolizumab prowadził do poprawy przeżycia niezależnie od TMB i nie zaobserwowano większej poprawy w zakresie OS w grupie chorych z wysokim TMB. Odsetki całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*), częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*) oraz stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) były podobne pomiędzy oboma ramionami badania, przy numerycznie wyższym odsetku progresji choroby (PD, *progressive disease*) jako najlepszej odpowiedzi w grupie otrzymującej atezolizumab. Pomimo zaobserwowanego wydłużenia OS mediana czasu trwania odpowiedzi była podobna w obu ramionach (4,2 miesiąca i 3,9 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i placebo). Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu grupach, z identycznym odsetkiem działań niepożądanych prowadzących do zgonu (1,5% w obu ramionach). Immunologicznie działania niepożądane wystąpiły u 39,9% chorych otrzymujących atezolizumab i u 24,5% chorych otrzymujących placebo. U podobnego odsetka chorych w obu ramionach zastoso-

wano profilaktyczne napromienianie ośrodkowego mózgu po indukcyjnej fazie leczenia.

W wyniku badania IMpower 133 immunoterapia zdobyła nowe wskazanie — stosowanie w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego SCLC. Jest to pierwszy znaczący postęp w leczeniu tej choroby od 20 lat, a uzyskane wyniki stanowią podstawę do zmiany praktyki klinicznej, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Należy jednak zauważyć, że poprawa zmieniła przeżycia związana z dodaniem atezolizumabu do chemoterapii jest umiarkowana i z klinicznego punktu widzenia trudno uznać to za przełom w leczeniu chorych na SCLC. Wyniki badania nasuwają wiele kolejnych pytań, takich jak rola TMB w SCLC, różnice w korzyści z dodania atezolizumabu w różnych grupach wiekowych czy celowość stosowania immunoterapii u chorych na

SCLC z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Biorąc pod uwagę wyższy odsetek PD jako najczęstszej odpowiedzi w ramieniu atezolizumabu, można wysunąć hipotezę, że u niektórych chorych otrzymujących leczenie skojarzone dochodziło do hiperprogressji, zjawiska opisywanego czasem po zastosowaniu inhibitorów punktów kontroli. Niemniej, wyniki IMpower 133 są potwierdzeniem hipotezy, że chorzy na SCLC mogą odnieść korzyść ze stosowania immunoterapii. Dalsze badania są niewątpliwie konieczne, zwłaszcza w zakresie ewentualnych biomarkerów mogących poprawić dobór chorych, co uzasadniają wysokie koszty kojarzenia immunoterapii z chemioterapią. Osiągnięta poprawa OS, choć umiarkowana, jest pierwszą realną korzyścią dla chorych na SCLC od dekad i niesie nadzieje na dalsze, być może bardziej wyrażone, korzyści z immunoterapii.

Rosnące możliwości leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego w dalszych liniach leczenia systemowego

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), z uwagi na rosnącą zapadalność również w krajach rozwiniętych, stanowi coraz większy problem kliniczny. Rak wątrobowokomórkowy ograniczony do wątroby leczony jest chirurgicznie lub za pomocą innych metod miejscowych z intencją wyleczenia. W przypadkach HCC opornych na leczenie miejscowe oraz u chorych z przerzutami odległymi podstawowym postępowaniem jest leczenie systemowe. Typowo HCC uznawany był za nowotwór oporny na chemioterapię, z niewielkim odsetkiem odpowiedzi na klasyczne cytostatyki, takie jak doksorubicyna. Postęp w zrozumieniu molekularnych podstaw rozwoju HCC, a zwłaszcza roli naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w angiogenezie nowotworowej, doprowadził do klinicznej aplikacji leków ukierunkowanych molekularnie. Pierwszym zarejestrowanym w HCC inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) był sorafenib. Niemniej, korzyść z zastosowania TKI jest ograniczona jedynie do części chorych na HCC, a długość odpowiedzi ograniczona praktycznie nieuniknionym rozwojem wtórnej oporności. Obserwacje te doprowadziły do poszukiwania leków aktywnych w drugiej i dalszych liniach leczenia systemowego, z uwzględnieniem immunoterapii oraz nowych TKI, co stanowiło dwa najbardziej obiecujące kierunki rozwoju. Kabozantynib, przedstawiciel nowej generacji TKI, blokuje nie tylko kinazy związane z VEGF, ale także z AXL oraz MET, które są odpowiedzialne za oporność na TKI w modelach przedklinicznych. W ostatnim okresie pojawiło się kilka nowych możliwości w leczeniu systemowym chorych na HCC, z udziałem kabozantynibu jako najnowszej składowej w drugiej linii postępowania terapeutycznego.

Dane z randomizowanego badania 3 fazy oceniającego skuteczność kabozantynibu w grupie uprzednio leczonych chorych na HCC zostały opublikowane przez Abou-Alfa i wsp. [2] 5 lipca 2018 roku w „New England Journal of Medicine”. Do badania kwalifikowano chorzy po niepowodzeniu leczenia sorafenibem, którzy otrzymali nie więcej niż 2 linie leczenia systemowego oraz byli w kategorii A wydolności wątroby według skali Child-Pugh. Chorzy byli randomizowani w stosunku 2:1 do ramienia eksperymentalnego z kabozantynibem w dziennej dawce 60 mg podanej doustnie lub ramienia kontrolnego z placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite, a drugorzędowymi punktami końcowymi przeżycie wolne od progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi. Do badania włączono 773 chorych, z których 707 stanowiło populację „*intention-to-treat*” stanowiącą podstawę opublikowanych danych. Badanie spełniło swój pierwszorzędowy punkt końcowy, z medianą OS wynoszącą 10,2 miesiąca (95% CI 9,1–12,0) w ramieniu kabozantynibu oraz 8,0 miesiąca (95% CI 6,8–9,4) w ramieniu placebo, co odpowiadało HR 0,76 (95% CI 0,63–0,92; $p = 0,005$). Osiągnięta mediana PFS także była dłuższa w grupie kabozantynibu (5,2 miesiąca; 95% CI 4,0–5,5) w porównaniu z grupą placebo (1,9; 95% CI 1,9–1,9) z HR wynoszącym 0,44 (95% CI 0,36–0,52; $p < 0,001$). Zarówno odsetek odpowiedzi, jak i odsetek kontroli nowotworu były wyższe w ramieniu eksperymentalnym. Korzyść w zakresie PFS obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach, ale poprawa OS nie była jednoznaczna w grupie chorych z Azji, bez przerzutów pozawątrobowych oraz w przypadku HCC rozwijającego się na podłożu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C. Odwrotnie, chorzy leczeni w przeszłości wyłącznie sora-

fenibem odnosili numerycznie większą korzyść z zastosowania kabozantynibu (mediana OS 11,3 vs. 7,2 miesiąca; HR 0,70; 95% CI 0,55–0,88). W analizie bezpieczeństwa stwierdzono wyższy odsetek wszystkich działań niepożądanych u chorych otrzymujących kabozantynib (99% vs. 92%), wyższy odsetek działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. (68% vs. 36%) oraz wyższy odsetek istotnych działań niepożądanych (50% vs. 37%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia związanymi z podawaniem kabozantynibu były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwo- wa, nadciśnienie tętnicze, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zmęczenie oraz biegunka, co odpowiada profilowi działań niepożądanych obserwowanemu w innych badaniach. Działania niepożądane prowadzące do zgonu stwierdzono u 6 chorych przyjmujących kabozantynib oraz u 1 chorego przyjmującego placebo. Wyniki badania w zakresie oceny jakości życia nie zostały opublikowane w omawianym artykule.

Zaprezentowane wyniki czynią kabozantynib, obok regorafenibu, standardem postępowania w leczeniu chorych HCC opornego na sorafenib. Rejestracja przez

amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA) oparta jest na wynikach badania 1/2 fazy, w odróżnieniu od fazy 3 w badaniach oceniających kabozantynib i regorafenib, co czyni niwolumab jedynie opcją postępowania. Na przestrzeni ostatnich kilku lat dostępność do skutecznych leków systemowych u chorych na HCC istotnie się poprawiła. Stosunkowo niedawno pierwsza linia leczenia została wzbogacona o lenwantynib, w którego przypadku udowodniono równoważną skuteczność w porównaniu z sorafenibem. Dodatkowo, w miejscowo zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia miejscowego HCC opcją postępowania może być obecnie także radioembolizacja, której wyniki niewiele ustępują osiąganym po stosowaniu sorafenibu. Druga linia leczenia, uprzednio praktycznie nie istniejąca lub ograniczona wyłącznie do mało skutecznej chemioterapii, wzbogaciła się o kabozantynib, regorafenib oraz niwolumab. Obecnie oczekiwane są wyniki badań późnych faz oceniających skuteczność immunoterapii, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia, zwłaszcza w aspekcie możliwości poprawy wyników odległych.

Rak gruczołu krokowego bez przerzutów odległych oporny na kastrację — wyzwanie kliniczne z nowymi możliwościami leczenia

Tak jak w przypadku większości nowotworów litych, ostatnie lata przyniosły istotną poprawę możliwości leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Wprowadzenie nowych leków hormonalnych, abirateronu oraz enzalutamidu, zrewolucjonizowało możliwości terapeutyczne w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Dodanie docetakselu oraz abirateronu do leczenia hormonalnego u chorych na raka wrażliwego na kastrację doprowadziło do istotnej poprawy wyników odległych. Rak gruczołu krokowego stał się praktycznie chorobą przewlekłą, z medianą przeżycia całkowitego sięgającą nawet ponad 50 miesięcy. Pomimo całego postępu pewne sytuacje kliniczne pozostają więcej niż wymagające. Zmiany w sposobie monitorowania oraz leczenia miejscowego, jakie nastąpiły na przestrzeni ostatnich lat, doprowadziły do częstszego wykrywania raka prostaty opornego na kastrację jeszcze przed stwierdzeniem przerzutów odległych. Przy braku dobrej jakości danych dotyczących postępowania na tym etapie choroby oraz trudności w zdefiniowaniu celu leczenia taka sytuacja kliniczna stwarzała szczególne trudności decyzyjne. Na szczęście w ostatnim okresie opublikowano wyniki dwóch dużych badań, które mogą stanowić podstawę do ustalenia standardu postępowania.

Pierwsze dane pochodzą z badania SPARTAN, opublikowanego przez Smith i wsp. [3] w „*New England Journal of Medicine*” 12 kwietnia 2018 roku. Badanie SPARTAN jest podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem 3 fazy porównującym apalutamid,

niesteroidowy lek antyandrogenowy bezpośrednio blokujący receptor dla androgenów, z placebo w grupie chorych z opornym na leczenie kastracyjne rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, u których czas podwojenia stężenia PSA (*prostate specific antigen*) wynosił 10 miesięcy lub mniej. Dzienna dawka apalutamidu wynosiła 240 mg. W trakcie badania wymagano utrzymania stałego leczenia kastracyjnego (dopuszczano obustronną orchidektomię lub zastosowanie agonistów lub antagonistów receptora dla gonadoliberyny). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od przerzutów, a drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas do pojawienia się przerzutów, czas przeżycia wolnego od progresji, czas do objawowej progresji oraz przeżycie całkowite. Do badania włączono 1207 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramion apalutamidu lub placebo. Przy medianie obserwacji wynoszącej 20,3 miesiąca badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana czasu wolnego od przerzutów osiągnęła 40,5 miesiąca w ramieniu apalutamidu oraz 16,2 miesiąca w ramieniu placebo, czemu odpowiada HR 0,28 (95% CI 0,23–0,35; $p < 0,001$). Osiągnięte wyniki potwierdziły się we wszystkich analizowanych podgrupach. Powyższe dane doprowadziły do rekomendowania przez komitet monitorujący odśledzenia badania oraz zaoferowania apalutamidu chorym przyjmującym placebo. Drugorzędowe punkty końcowe, czyli czas do pojawienia się przerzutów, czas wolny od progresji oraz czas do objawowej progresji, były

lepsze w ramieniu apalutamidu niż w ramieniu placebo ($p < 0,001$). Z uwagi na niedojrzałość danych różnica w zakresie OS nie osiągnęła istotności statystycznej i zaobserwowano jedynie trend w kierunku poprawy OS w grupie chorych przyjmujących apalutamid ($p = 0,07$). W analizie bezpieczeństwa działania niepożądane w stopniu 3. i 4. częściej obserwowano w ramieniu apalutamidu w porównaniu z placebo (odpowiednio 45,1% oraz 34,2%), ale odsetek istotnych działań niepożądanych (odpowiednio 24,8% oraz 23,1%) i odsetek działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (odpowiednio 10,6% oraz 7,0%) były porównywalne w obu ramionach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi częściej podczas leczenia apalutamidem były: zmęczenie (30,4% vs. 21,1%), wysypka (23,8% vs. 5,5%), upadki (15,6% vs. 9,0%), złamania (11,7% vs. 6,5%) oraz niedoczynność tarczycy (8,1% vs. 2%). Działania niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano u 6 chorych otrzymujących apalutamid oraz u 1 chorego otrzymującego placebo.

Drugie źródło danych, wyniki badania PROSPER, zostało opublikowane przez Hussain i wsp. [4] w „New England Journal of Medicine” 28 czerwca 2018 roku. Badanie PROSPER było podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem fazy 3 oceniającym enzalutamid, antyandrogen bezpośrednio blokujący receptor dla androgenów, u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację bez przerzutów odległych, u których czas podwojenia PSA wynosił 10 miesięcy lub mniej i u których stwierdzano stężenia PSA przekraczające 2 ng/ml. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od przerzutów, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in.: czas do progresji biochemicznej, odsetek odpowiedzi PSA, czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia systemowego, jakość życia oceniana na podstawie formularza FACT-P, przeżycie całkowite oraz profil bezpieczeństwa. Do badania włączono 1401 chorych poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia enzalutamidu (podawanego w standardowej dawce 160 mg na dobę) lub do ramienia placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania został spełniony, z medianą czasu wolnego od przerzutów wynoszącą 36,6 miesiąca w grupie chorych otrzymujących enzalutamid (przy medianie czasu obserwacji 18,5 miesiąca)

oraz 14,7 miesiąca w grupie chorych otrzymujących placebo (przy medianie czasu obserwacji wynoszącym 14,7 miesiąca). Odpowiadało to HR dla progresji lub zgonu wynoszącemu 0,29 (95% CI 0,24–0,35; $p < 0,001$). Osiągnięte wyniki były porównywalne we wszystkich analizowanych podgrupach. Zarówno czas do progresji PSA, jak i czas do włączenia kolejnej linii leczenia były istotnie dłuższe w ramieniu enzalutamidu ($p < 0,001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu ramionach, bez istotnych różnic pomiędzy oboma ramionami (HR dla zgonu 0,8; 95% CI 0,58–1,09; $p = 0,15$). Wyniki oceny jakości życia były porównywalne w obu grupach chorych, uwzględniając także czas do istotnego jej pogorszenia w skali FACT-P. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3. lub większym oraz odsetek istotnych działań niepożądanych były numerycznie wyższe u chorych przyjmujących enzalutamid (odpowiednio 31% oraz 24%) w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo (odpowiednio 23% oraz 18%). W ramieniu eksperymentalnym zaobserwowano częstsze występowanie zmęczenia, nadciśnienia tętniczego, istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń funkcji mentalnych. Działania niepożądane prowadzące do zgonu występowały częściej w grupie przyjmującej enzalutamid niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio, 3% vs. 1%, co odpowiadało 32 oraz 3 zgonom).

Oba badania, SPARTAN i PROSPER, dostarczają dobrej jakości danych wskazujących na korzyść z leczenia nowymi antyandrogenami chorych na raka gruczołu krokowego opornego na leczenie kastracyjne bez przerzutów odległych. Apalutamid i enzalutamid wykazały istotną aktywność, wydłużając czas wolny od przerzutów odległych, i mogą być uznane za skuteczną opcję postępowania w tej grupie chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że żadne z tych badań nie udowodniło wydłużenia OS, a leczenie wiązało się ze wzrostem odsetka działań niepożądanych. Obecnie każda decyzja o zastosowaniu jednego z tych leków wymaga szczegółowego rozważenia. Jednocześnie wyniki badania SPARTAN sugerują trend w kierunku wydłużenia OS, co może umożliwić udowodnienie korzystnego wpływu na OS w przyszłości i dostarczyć więcej argumentów na rzecz stosowania nowych antyandrogenów w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację bez przerzutów odległych.

Szukanie możliwości postępu w raku piersi z mutacją w genach *BRCA1/2*

Rak piersi związany z mutacjami w genach *BRCA1/2* jest istotnym wyzwaniem współczesnej onkologii, głównie z uwagi na dziedziczny charakter tej choroby. Dodatkowo, obecność mutacji *BRCA1/2* koreluje z agresywnym, potrójnie ujemnym fenotypem komórek nowotworowych, obarczonym gorszym rokowaniem, także we wczesnych stadiach choroby. Ocenia się, że mutacje w genach *BRCA1/2* występują w około 5–10% przypad-

ków raka piersi, a częstotliwość występowania zależy od charakterystyki badanej populacji. Poza mutacjami germinalnymi około 3% przypadków raka piersi posiada somatyczne, niepodlegające dziedziczeniu mutacje w genach *BRCA1/2*. Od czasu identyfikacji rozważa się możliwość wykorzystania zmutowanych genów *BRCA1/2* jako celów terapeutycznych. Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARPi), początkowo zarejestrowane do

leczenia chorych na raka jajnika z obecnością germinalnych mutacji *BRCA1/2*, udowodniły swoją skuteczność także w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2* (badanie 3 fazy porównujące olaparyb ze standardową chemioterapią u chorych uprzednio otrzymujących chemioterapię). Nowo opublikowane dane wskazują na aktywność kolejnego inhibitora PARP w grupie chorych na raka piersi z obecnymi mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*.

Litton i wsp. [5] opublikowali 23 sierpnia 2018 roku w „New England Journal of Medicine” wyniki badania 3 fazy porównującego talazoparyb, inhibitor PARP, ze standardową chemioterapią pojedynczym lekiem (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina) w grupie chorych na raka piersi ze stwierdzonymi mutacjami germinalnymi w obrębie genów *BRCA1/2*. Talazoparyb stosowano doustnie w dawce 1 mg, w sposób ciągły. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji w niezależnej ocenie centralnej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, odsetek obiektywnych odpowiedzi, odsetek chorych z korzyścią kliniczną po 24 tygodniach oraz czas trwania odpowiedzi. W badaniu uwzględniono ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23. Do badania włączono 431 chorych, randomizowanych w stosunku 2:1 do ramienia eksperymentalnego z talazoparybem lub do ramienia kontrolnego z chemioterapią. Po medianie obserwacji wynoszącej 11,2 miesiąca badanie spełniło założony pierwszorzędowy punkt końcowy, ze stwierdzoną poprawą w medianie PFS do 8,6 miesiąca (95% CI 7,2–9,3) w ramieniu talazoparybu względem 5,6 miesiąca (95% CI 4,2–6,7) w ramieniu kontrolnym. Odpowiadało to HR dla progresji lub zgonu wynoszącemu 0,54 (95% CI 0,41–0,71; $p < 0,001$). Osiągnięty efekt był widoczny we wszystkich analizowanych podgrupach, choć mniej wyrażony w grupie chorych uprzednio leczonych pochodnymi platyny. W opisywanej analizie częściowej nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie OS — 22,3 miesiąca (95% CI 18,1–26,2) w grupie talazoparybu oraz 19,5 miesiąca (95% CI 16,3–22,4) w grupie standardowej chemioterapii z HR 0,76 (95% CI 0,55–1,06; $p = 0,11$), za co może odpowiadać niedojrzałość danych. W ramieniu talazoparybu zaobserwowano wyższy odsetek odpowiedzi (62,6% vs. 27,2%), lepszy odsetek korzyści

klinicznej po 24 tygodniach (68,6% vs. 36,1%) oraz poprawę mediany czasu trwania odpowiedzi (5,4 miesiąca vs. 3,1 miesiąca). Odsetek istotnych działań niepożądanych (31,8% w grupie talazoparybu oraz 29,4% w grupie chemioterapii) oraz odsetek działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu (odpowiednio 25,5% i 25,4%) nie różniły się istotnie pomiędzy ocenianymi grupami. Zaobserwowano więcej hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. oraz 4. po zastosowaniu talazoparybu (55% vs. 38%), przy mniejszej częstości niehematologicznych działań niepożądanych (odpowiednio 32% vs. 38%). Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia wystąpiły u 5,9% chorych otrzymujących talazoparyb oraz 8,7% chorych poddanych chemioterapii. Istotnie lepsze wskaźniki jakości życia w grupie chorych leczonych talazoparybem stwierdzono zarówno w ocenie kwestionariuszem QLQ-C30 [wzrost 3 punktów (95% CI 1,2–4,8) względem spadku –5,4 punktów (95% CI –8,8 do –2,0; $p < 0,001$)] oraz kwestionariuszem QLQ-BR23 [zmniejszenie się dolegliwości o –5,1 punktów (95% CI –6,7 do –3,5) względem zmiany o –0,1 punkt (95% CI –2,9–2,6; $p = 0,002$)].

Na podstawie wyników przedstawionego badania talazoparyb dołącza do olaparybu jako opcja leczenia dla chorych na raka piersi z potwierdzoną obecnością mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*. Wyniki stanowią potwierdzenie aktywności inhibitorów PARP w tym obszarze terapeutycznym. Korzyść z zastosowania talazoparybu nie jest ograniczona tylko do poprawy przeżycia wolnego od progresji, ale dotyczy także istotnie lepszych wyników w analizie oceny jakości życia. Dodatkowo, zaobserwowano numeryczną poprawę mediany OS, choć istotność tego zjawiska będzie wymagała potwierdzenia na podstawie bardziej dojrzałych danych. Kilka pytań dotyczących inhibitorów PARP pozostaje otwartych, w tym szczególnie porównanie PARPi z pochodnymi platyny, gdyż nowotwory ze stwierdzonymi mutacjami w genach *BRCA1/2* mogą być bardziej wrażliwe zarówno na PARPi, jak i na pochodne platyny. Innymi pytaniami są kwestie aktywności inhibitorów PARP u chorych na raka piersi z somatycznymi mutacjami *BRCA1/2* oraz u chorych na inne nowotwory lite z obecnością mutacji *BRCA1/2*. Być może przyszłe badania umożliwią rozszerzenie wskazań do stosowania inhibitorów PARP i więcej chorych będzie mogło skorzystać z tej opcji personalizowanego leczenia.

Piśmiennictwo

- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1809064, indexed in Pubmed: 30280641.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379(1): 54–63, doi: 10.1056/NEJMoa1717002, indexed in Pubmed: 29972759.
- Smith M, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2018; 378(15): 1408–1418, doi: 10.1056/nejmoa1715546.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(26): 2465–2474, doi: 10.1056/NEJMoa1800536, indexed in Pubmed: 29949494.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018; 379(8): 753–763, doi: 10.1056/NEJMoa1802905, indexed in Pubmed: 30110579.

dr Andrzej Jacyna
Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

Kraków, 30.08.2018

Szanowny Panie Prezesie,

środowisko onkologiczne z zadowoleniem przyjęło ujednoczenie zasad programu lekowego dla podskórnej i dożylniej postaci trastuzumabu w leczeniu okołoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi (załącznik B.9 w obwieszczeniu z dnia 29 czerwca 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 (Dz.Ur.z. Min. Zdr. 2018.51)). Jednocześnie mamy nadzieję, że wprowadzenie pierwszego (i w niedalekiej przyszłości zapewne kolejnych) preparatu biopodobnego trastuzumabu pozwoli zaoszczędzić środki, które dzięki temu będą mogły zostać wykorzystane na inne cele w onkologii.

Ujednoczenie zasad stosowania podskórnej i dożylniej postaci trastuzumabu w leczeniu okołoperacyjnym (poprzez wprowadzenie zasad obowiązujących uprzednio dla postaci podskórnej) w niezamierzony sposób ograniczyło jednak możliwość stosowania zalecanego obecnie u pacjentek najniższego ryzyka schematu łączącego paklitaksel w monoterapii z trastuzumabem [1, 2, 3]. Rokowanie u chorych w grupie najniższego ryzyka, zwłaszcza w przypadku cechy pT1 i nowotworów luminalnych jest dobre, a dowody naukowe potwierdzają, że jest to postępowanie bezpieczne. Jednocześnie schemat ten pozwala na rezygnację z zastosowania antracyklin, które są głównym źródłem późnych powikłań ze strony układu krążenia; jest też zdecydowanie lepiej tolerowany niż dostępny w programie lekowym schemat bez antracyklin (docetaksel + karboplatyna).

Przed ujednoczeniem programu lekowego schemat ten mógł być stosowany w połączeniu z trastuzumabem podawanym dożylnie, ponieważ zapisy tej części programu lekowego nie definiowały schematów chemioterapii podawanych w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2.

Dopuszczenie możliwości stosowania schematu paklitaksel + trastuzumab nie zwiększy wydatków NFZ – wręcz przeciwnie, najprawdopodobniej zostaną one obniżone o koszt leczenia schematami opartymi na antracyklinach, a także potencjalnie o koszt leczenia powikłań ze strony układu krążenia.

Zwracamy się więc z prośbą o wprowadzenie modyfikacji programu lekowego „Leczenie HER2-dodatniego raka piersi” o możliwość stosowania schematu paklitaksel + trastuzumab.

Z wyrazami szacunku

Erbele Sandra Orsello
Alessandra Cecchi
Bonnie Pascale
Jocumethes
Katari Pogoda
Piotr Wypochu
Tadeusz Pierborski
Helen Kozakowski

Hania Litwiniuk
Jacek Jansen
Marek M. Sulikowski
Agnieszka Jankielto -
Grampel
Paweł Dobrowolski
Paula
Marena Wernicka-Jaskiewicz
Agnieszka Kowalska
Piotr Rudkowski
Rafał Dziubiński

Piśmiennictwo:

1. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, i wsp. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 134-41.
2. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, i wsp. Primary breast cancer: ESMOClinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v8-30.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines, Breast Cancer. Version 1.2018.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Załącznik:

- lista sygnatariuszy

Lista sygnatariuszy (w kolejności alfabetycznej):

prof. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko
Konsultant Krajowy w dziedzinie radioterapii onkologicznej
Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Wiceprzewodniczący Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej
Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
Kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Ordynator Oddziału Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii

dr n. med. Aleksandra Łacko
Skarbnik Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Kierownik Zakładu Leczenia Nowotworów Litych
Katedra Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik Oddział Chemioterapii – Nowotwory Piersi
Dolnośląskie Centrum Onkologii

dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Dyrektor Medyczny
Radomskie Centrum Onkologii

Ilek. med. Katarzyna Pogoda
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
Kierownik Kliniki Chemioterapii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

dr n. med. Barbara Radecka
Wydział Przyrodniczo-Techniczny
Uniwersytet Opolski
Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej
Polskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

dr n. med. Paweł Różanowski
Ordynator Oddziału Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Sekretarz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej
Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

dr n. med. Elżbieta Senkus-Konefka
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

lek. med. Joanna Streb
Klinika Onkologii
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
Oddział Kliniczny Onkologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
Kierownik Kliniki Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej
Białostockie Centrum Onkologii

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Kierownik Kliniki Onkologii
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
Kierownik Oddziału Klinicznego Onkologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie