

SPRAWOZDANIA

Bożenna Karczmarek-Borowska¹, Aleksandra Strykowska²

Sprawozdanie z konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Chicago

Proceedings of the conference of the American Association of Clinical Oncology in Chicago

¹ Z Zakładu Onkologii Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

² Z Oddziału Onkologii Klinicznej Podkarpackiego Centrum Onkologii w Rzeszowie

W dniach 1–5 czerwca 2012 roku odbyło się w Chicago coroczne spotkanie organizowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*The American Society of Clinical Oncology, ASCO*), organizacji zrzeszającej ponad 30 000 członków z całego świata.

Z każdym rokiem coraz więcej pojawia się doniesień odnośnie skuteczności nowych terapii celowanych molekularnie w różnych nowotworach. Z biegiem lat coraz więcej badań podlega podsumowaniu, a ich wyniki dają nadzieję na rejestrację nowych leków w nowotworach o złym rokowaniu.

Aktualnie duże zainteresowanie skupia się na lekach wykazujących skuteczność w leczeniu czerniaka, ze względu na istotne wydłużanie przeżycia w stosunku do nieskutecznych terapii standardowych. Przedstawiono wyniki badania III fazy (BREAK-3) oceniającego skuteczność leczenia dabrafenibu, selektywnego inhibitora kinazy BRAF, u chorych z zaawansowanym czerniakiem (stopień III, IV), wykazującym obecność mutacji BRAFV600E. Badaniem objęto 250 pacjentów leczonych w pierwszej linii za pomocą dabrafenibu (187) lub dakarbazyny (63), z możliwością przesunięcia tych chorych do leczenia dabrafenibem w przypadku progresji po dakarbazynie. Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 53% dla pacjentów otrzymujących dabrafenib oraz 19% dla pacjentów otrzymujących dakarbazynę. Średnie przeżycie bez progresji choroby (*progression free survival, PFS*) wyniosło 6,7 miesiąca dla dabrafenibu oraz 2,9 miesiąca dla dakarbazyny (HR =

0,35, 95% CI: 0,2–0,61; $p < 0,0001$). Profil toksyczności dabrafenibu był akceptowalny, najczęstsze powikłania związane z przyjmowaniem leku wiązały się ze zmianami skórnymi. Ciężkie powikłania decydujące o zaprzestaniu leczenia wystąpiły u 3% pacjentów. Przedstawiono również wyniki badania II fazy (BREAK-MB), w którym dabrafenib wykazał skuteczność u chorych z przerzutami do mózgu – wyniki były pozytywne zarówno w zakresie całkowitych odpowiedzi (*overall survival, OS*), mediany PFS, jak również odpowiedzi w obrębie OUN.

Lekiem budzącym duże nadzieje jest trastuzumab-*emtansine* (T-DM1), stosowany u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. T-DM1 jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego – trastuzumabu (blokującego receptor HER2) i leku cytotoksycznego (blokującego system mikrotubuli). Nadekspresja receptora HER2 na komórkach nowotworowych, oznaczająca szybszą progresję nowotworu i będąca niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, stanowi punkt wyjścia dla działania leku. T-DM1 łączy się specyficznie z receptorem HER2, a komponenta cytotoksyczna uszkadza komórki nowotworowe od wewnątrz. Aktualnie przyjętym standardem leczenia II rzutu zaawansowanego raka piersi z nadekspresją HER2 jest lapatynib z kapecytabiną. Zaprezentowano wyniki randomizowanego badania III fazy pod nazwą EMILIA, w którym porównywano skuteczność leczenia T-DM1 z lapatynibem i kapecytabiną. Pacjentki włączone do badania otrzymały wcześniej leczenie taxanami oraz trastuzumabem. W badaniu wzięło udział łącznie 991

chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi. Mediana czasu do progresji wyniosła dla T-DM1 9,6 miesiąca i 6,4 miesiąca dla lapatynibu połączonego z kapecytabiną ($HR = 0,650$; $p < 0,0001$). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. T-DM1 okazał się być również znacznie bezpieczniejszy od połączenia lapatynib/kapecytabina. Na analizy końcowe należy jeszcze poczekać, jednak skuteczność i bezpieczeństwo leku przewyższające stosowaną terapię standardową daje nadzieję na stosunkowo szybką rejestrację leku.

Oceniano również możliwość zastąpienia trastuzumabu w terapii neoadiuwantowej przez lapatynib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej, który blokuje jednocześnie HER2 i HER1. Zastosowanie lapatynibu jest aktualnie wskazane w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2- dodatniego po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem oraz wcześniejszej chemioterapii zawierającej antracykliny i taksany. Randomizowane badanie III fazy objęło 529 pacjentek kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego przed zabiegiem operacyjnym. Wszystkie chore otrzymały na początku leczenia 4 cykle AC, następnie łącznie z paklitaksem trastuzumab lub lapatynib lub lapatynib z trastuzumabem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema ramionami badania. Odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR) wynosił 52,5% dla ramienia otrzymującego sam trastuzumab, 53,2% dla grupy otrzymującej lapatynib oraz 62% dla połączenia trastuzumabu z lapatynibem. Stosowanie lapatynibu wiązało się jednak z większym odsetkiem działań niepożądanych.

Przedstawiono również wyniki badania, w którym oceniano efekt zastąpienia trastuzumabu lapatynibem w terapii I linii rozlanego HER2-dodatniego raka piersi. W tym badaniu III fazy połączono docetaksel bądź paklitaksel z trastuzumabem lub lapatynibem. Mediana PFS dla pacjentek przyjmujących lapatynib wyniosła 8,8 miesiąca i 11,4 miesiąca dla otrzymujących trastuzumab ($HR = 1,33$; 95% CI: 1,06–1,67; $p = 0,01$). Wśród chorych otrzymujących lapatynib częściej występowały działania niepożądane. Badanie to potwierdziło wyższość trastuzumabu nad lapatynibem w terapii I linii metastatycznego HER2-dodatniego raka piersi. Czas do progresji był krótszy u chorych otrzymujących lapatynib w porównaniu z trastuzumabem, bez znamiennej różnicy w czasie przeżycia całkowitego.

Poszukuje się nowych celów molekularnych w terapii raka płuca, najczęstszego nowotworu złośliwego, który jednocześnie nadal należy do grupy najgorzej rokujących. Kryzotynib, selektywny inhibitor kinazy ALK i MET, zarejestrowany do leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych z rearanżacją w genie *ALK*, wykazał również skuteczność u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca z zaburzeniami w genie *ROS1*. Ocenie poddano 14 pacjentów, a obiektywne odpowiedzi (CR i PR) zaobserwowano

u 57,1% (u 8 z 14). U czterech badanych osiągnięto stabilizację choroby (SD). W ocenie skuteczności po 8 tygodniu leczenia korzyść kliniczną (CR, PR oraz SD) uzyskano u 79%. Obserwowane działania niepożądane w większości były łagodne. To badanie I fazy jest nadal w toku, a wstępne doniesienia można uznać za obiecujące. Zmiany w genie *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) obserwowane są w przybliżeniu u 6% chorych na NSCLC, głównie młodych i niepalących. Aktualnie badana jest skuteczność (I faza badania) nowego inhibitora ALK (LDK378), który zastosowano po terapii kryzotynibem. Zanotowano większą skuteczność terapeutyczną nowego leku w stosunku do kryzotynibu również w przypadkach opornych na kryzotynib. Obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 81% z 26 chorych leczonych uprzednio kryzotynibem. Wstępne pozytywne wyniki gwarantują kontynuację badań nad tym lekiem.

Zaprezentowano również wynik badania I fazy, w którym wykorzystywano ludzkie monoklonalne przeciwciała blokujące receptor programowej śmierci typu 1 (*programmed death-1 receptor, receptor PD-1*). W badaniu wzięli udział m.in. pacjenci z NDRP (w 60% raki niepłaskonabłonowe), przelečení chemioterapią i lekami z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 18%, przy czym wzrost odpowiedzi obiektywnych obserwowano głównie w przypadku raka płaskonabłonkowego.

W badaniu III fazy LUX – Lung 3 porównywano skuteczność I linii leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę z pemetreksedem lub afatynibem (nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny *ErB*). Badanie dotyczyło chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Uzyskano znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby wśród pacjentów przyjmujących afatynib. Mediana PFS dla całej populacji badania wyniosła 11,1 miesięcy dla grupy z afatynibem i 6,9 miesięcy dla grupy z chemoterapią ($HR = 0,58$; $p = 0,0004$). Mediana PFS dla chorych z najczęstszymi mutacjami w genie *EGFR* (eksony – 19 i 21) wyniosła 13,6 miesięcy dla grupy z afatynibem i 6,9 miesięcy dla grupy z chemoterapią ($HR = 0,47$; $p < 0,0001$). Biegunka i zmiany skórne były najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia afatynibem.

Podjęto próbę terapii, w której za cel obrano receptor MET. Nadekspresję tego czynnika w nowotworach złośliwych powiązano z gorszym rokowaniem choroby. Tivantinib, inhibitor MET, został zastosowany (badanie II fazy) w leczeniu II rzutu pacjentów na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Wśród chorych o wysokiej ekspresji MET osiągnięto medianę PFS wynoszącą 11,7 tygodni u osób przyjmujących tivantinib w stosunku do 6,1 u pacjentów z placebo ($HR: 0,43$; $p = 0,03$).

Przedstawiono wyniki badania III fazy (AURELIA), w którym zastosowano bewacyzumab w leczeniu opornego na pochodne platyny raka jajnika. Bewacyzumab,

przeciwciała monoklonalne wiążące się z naczynio-wo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), podano łącznie z chemioterapią kolejnego rzutu (pegylowaną doksorubicyną, topotekanem lub paklitakselem). 182 pacjentki znalazły się w ramieniu otrzymującym standardową chemioterapię, a 179 w ramieniu otrzymującym bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 3,4 miesiąca dla grupy otrzymującej samą chemioterapię, a 6,7 miesiąca dla grupy otrzymującej chemioterapię z bewacyzumabem. (HR: 0,48; 95% CI [0,38–0,60]; $p < 0,001$). Ze względu na zaprezentowane korzyści terapeutyczne (tj. bezwzględna różnica w medianie PFS ponad 3 miesiące), bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią powinien zostać wzięty pod uwagę w tworzeniu nowych standardów leczenia.

Nowy doustny inhibitor kinazy – regorafenib okazał się znacząco poprawiać przeżycia wolne od progresji, w porównaniu do placebo wśród pacjentów z przerzutowymi/nieoperacyjnymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST), po progresji w trakcie leczenia imatynibem i sunitynibem. Regorafenib jest nowym inhibitorem kinazy, który blokuje VEGFR2-3, c-KIT, TIE2, PDGFR beta, FGFR1 MAPK, RET, RAF i p38. Do tego badania III fazy (GIST – Regorafenib in Progressive Disease, GRID) zakwalifikowano łącznie 199 chorych, z których 133 otrzymało leczenie, a 66 chorych znalazło się w grupie z placebo, z tego 85% chorych bez leczenia po progresji choroby przeszło do ramienia badania z regorafenibem. Regorafenib wykazał znamienne przewagę nad placebo z medianą PFS, wynoszącą 4,8 miesiąca w porównaniu

do 0,9 miesiąca (HR: 0,27; 95% CI: 0,19–0,39; $p < 0,0001$). Nie osiągnięto mediany OS.

Oceniono skuteczność tiwosanibu, inhibitora kinazy tyrozynowej ukierunkowanego na wszystkie trzy receptory VEGF w leczeniu pacjentów na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki (III faza). W grupie 517 pacjentów porównywano skuteczność tiwosanibu z sorafenibem w 1 linii leczenia ukierunkowanego molekularnie. Mediana PFS wśród chorych otrzymujących tiwosanib wyniosła 11,9 miesiąca, a wśród leczonych sorafenibem 9,1 miesiąca (HR = 0,797, 95% CI 0,639–0,993; $p = 0,042$). Leczenie tiwosanibem było dość dobrze tolerowane. Nie osiągnięto mediany OS.

Wieloletnie badania mające na celu poznanie procesów zachodzących w komórkach organizmu dały początek wiedzy na temat biologii komórek nowotworowych. W prawidłowej komórce wszystkie procesy pozostają w równowadze, natomiast komórki nowotworowe na skutek zmian w genomie tracą kontrolę nad procesami metabolicznymi. Aktualna wiedza pozwala nam na próby sterowania biologią komórek nowotworowych, co jest podstawą terapii celowanych. Przedstawione powyżej badania nad lekami ukierunkowanymi molekularnie, których skuteczność w różnych nowotworach udowadniają liczne publikacje, przedstawia nam dynamikę zmian, jakie zachodzą w leczeniu onkologicznym. Standardowe metody leczenia, opierające się na uszkodzaniu struktury komórek dzielących się, w połączeniu z nowymi osiągnięciami medycyny i biotechnologii, stopniowo i konsekwentnie poprawiają wyniki leczenia. Do zobaczenia za rok na ASCO.