

SPRAWOZDANIA

Bożenna Karczmarek-Borowska, Aleksandra Strykowski

Sprawozdanie z 47. Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Report of the 47th Congress of the American Society of Clinical Oncology

Z Instytutu Fizjoterapii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

W czerwcu 2011 roku w Chicago odbyło się 47. spotkanie *American Society of Clinical Oncology*, na którym reprezentowano najnowsze doniesienia w dziedzinie onkologii. W ostatnich latach biologia molekularna oraz leki ukierunkowane molekularnie odgrywają ważną rolę w leczeniu nowotworów złośliwych.

Podczas tegorocznego zjazdu przedstawiono wyniki wielu interesujących badań. Giaccone z the Medical Oncology Branch of the National Cancer Institute wykazał celowość oceny mutacji genu *EGFR* u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR* są obecnie zalecane w drugiej i trzeciej linii terapii zaawansowanego NDRP po wcześniejszym zastosowaniu standardowej chemioterapii. Aktualne rozważania nad wprowadzeniem leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych–*EGFR* u pacjentów z mutacją *EGFR*, są wynikiem pięciu badań klinicznych III fazy.

Pierwsze z badań IPASS wykazało, że gefitinib wydłużył czas wolny od progresji w porównaniu do chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym gruczołowym rakiem płuca z mutacją genu *EGFR* (odpowiednio 9.5 mies. vs. 6.3 mies.). Wśród pacjentów z mutacją *EGFR*, otrzymujących gefitinib zaobserwowano o 52% mniejsze prawdopodobieństwo zgonu. U chorych z brakiem mutacji w genie *EGFR* chemioterapia była korzystniejsza w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji. Trzy inne badania III fazy również wykazały, że pacjenci z zaawansowanym NDRP oraz mutacją w genie *EGFR* uzyskali znacząco wyższe współczynniki odpowiedzi klinicznej oraz dłuższe przeżycia wolne od progresji

dzięki leczeniu gefitinibem jako terapii pierwszej linii, niż po zastosowaniu chemioterapii.

Badanie III fazy OPTIMAL wykazało, że pacjenci z mutacją genu *EGFR* leczeni erlotinibem uzyskali czas wolny od progresji 13.1 mies. w stosunku do 4.6 mies. u pacjentów otrzymujących karboplatinę z gemcytabiną. Zauważono, że powyższe badania były prowadzone na populacji azjatyckiej, przez co wyniki wymagają potwierdzenia na populacji europejskiej. Europejskie badanie EURTAC obejmujące pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca oraz mutacją w genie *EGFR* wskazuje, że terapia erlotinibem wydłuża czas wolny od progresji, ale na ostateczne wyniki trzeba poczekać. Widoczna skuteczność terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych w terapii pierwszej linii daje nadzieję na innowacyjne standardy leczenia i znamienne wydłużenie przeżyć wśród pacjentów z tym niekorzystnym rokowniczo rozpoznaniem.

Przedstawiono również badania dotyczące raka jajnika. Badanie II fazy pokazało, że doustnie podany inhibitor PARP wydłuża znacząco PFS, gdy jest stosowany w nawrocie surowiczego raka jajnika, u pacjentek odpowiadających na leczenie pochodnymi platyny w pierwszej linii. Dane przedstawił dr Jonathan Ledermann z University College w Londynie. Wcześniejsze badania potwierdziły korzyści wynikające z terapii olaparibem w nawrotowym raku jajnika, a aktualne badanie miało na celu wykazać korzyści związane ze stosowaniem olaparibu jako terapii podtrzymującej w nawrotach platyno-wrażliwego raka jajnika. W tym randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą, wzięło udział 265 pacjentek z 82 ośrodków w 16 krajach. Czas przeżycia wolny od



progresji został wydłużony w ramieniu z badanym lekiem o 3,6 mies., co oznaczało zmniejszenie ryzyka progresji o 65% w porównaniu z grupą z placebo. Dane odnośnie wyników przeżycia całkowitego (OS) są jeszcze niekompletne. Udowodniona skuteczność i dobra tolerancja leku olaparib powinny być wzięte pod uwagę w tworzeniu standardów chemioterapii podtrzymującej w leczeniu nawrotu raka jajnika. Bevacizumab (przeciwciało monoklonalne), działając poprzez zahamowanie angiogenezy w połączeniu z karboplatiną i gemcytabiną, wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentek z nawrotem raka jajnika. Dr Aghajanian z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center zaprezentowała dane z badania OCEANS porównującego skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w połączeniu z terapią antyangiogeną w leczeniu nawrotów wrażliwego na związki platyny raka jajnika. Bezwzględny współczynnik odpowiedzi wynosił 57,4% w grupie z placebo, a 78,5% w grupie z bevacizumabem, natomiast czas trwania odpowiedzi obserwowano odpowiednio 7,4 mies. i 10,4 mies., $p < 0,0001$.

Przedstawiono interesujące badanie BRIM3. W przeprowadzonym badaniu III fazy korzyści ze stosowania vemurafenibu były widoczne we wszystkich podgrupach badanych, włączając pacjentów z przerzutową chorobą (stopień M1c) oraz wysokim poziomem dehydrogenazy mleczanowej, które zwykle korelują ze złym rokowaniem. Vemurafenib poprawia współczynnik odpowiedzi, wydłuża przeżycia całkowite (OS) oraz przeżycia wolne od progresji (PFS) w porównaniu z dacarbazyną u pacjentów z pierwotnie nieleczonym czerniakiem skóry z mutacją w genie *BRAF*. Mutacje w genie *BRAF* występują u około połowy chorych na czerniaka. Analiza wyników badania BRIM3 wykazała, że leczenie z vemurafenibem było związane z 63% zmniejszeniem ryzyka zgonu oraz 74% zmniejszeniem ryzyka progresji u pacjentów z mutacją

BRAF. Vemurafenib ma udowodnioną korzystną odpowiedź w zakresie czasu wolnego od progresji oraz przeżyć całkowitych w porównaniu ze standardową chemioterapią u pacjentów z mutacją genu *BRAF*. Wyniki badania III fazy MDX-024 przedstawił Jedd D. Wolchok, który stwierdził korzyści w zakresie przeżyć całkowitych przy zastosowaniu ipilimumabu w przerzutowym czerniaku skóry, w leczeniu pierwszej linii w połączeniu z dakarbazyną. Ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi 4 (CTLA-4) cytotoksycznych limfocytów T. Ipilimumab/dakarbazyna wydłużyła całkowite przeżycia o 2,1 miesiąca w porównaniu z dakarbazyną w monoterapii (11,2 vs 9,1 mies., HR=0.72, $p < 0.0009$). Dalsze badania nad optymalizacją, czasem stosowania ipilimumabu, a także określenie, którzy pacjenci odpowiedzą na leczenie, pozwolą na wyodrębnienie chorych, u których uzyska się najlepszą odpowiedź.

U pacjentów po operacji z powodu nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) zastosowanie imatinibu do trzech lat po zabiegu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu oraz przeżycia całkowite w porównaniu ze standardową 12-mies. terapią imatinibem. Te wyniki badania SSGXVIII/AIO zostały zaprezentowane przez dr Heikki Joensuu z Helsiński University Central Hospital. Pacjenci otrzymujący terapię imatinibem przez 36 mies. stanowili grupę o mniejszym o 55% prawdopodobieństwie zgonu. 5-letnie przeżycie u chorych otrzymujących imatinib wynosiło 92%, zaś u chorych leczonych przez 12 mies. 81,7%. Wyniki badań sugerują, że 3-letnia terapia imatinibem powinna stać się nowym standardem postępowania.

Klinicystów może zainteresować również randomizowane badanie III fazy, którego wyniki wskazują, że terapia rituximabem w połączeniu z cyklofosfamidem, doxorubicyną, vinkrystyną oraz prednizonem podawana w cyklu co 14 dni (R-CHOP-14) nie poprawia przeżyć całkowitych (OS), ani nie wydłuża czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w porównaniu ze standardowym leczeniem obejmującym cykl 21-dniowy (R-CHOP-21). Dr David Cunningham przedstawił wyniki badania, w którym wzięło udział 1080 pacjentów. Wykazano, że rituximab w połączeniu z chemioterapią CHOP, podany w 6 cyklach czy 8 cyklach, poprawił przeżycia całkowite oraz, że 6 kursów chemioterapii CHOP podawanych w cyklu 14 dni jest skuteczniejsze od 6 kursów chemioterapii CHOP podawanej w cyklu co 21 dni u pacjentów >60 lat. Przedstawione wyniki tych badań są zachęcające. Każdy rok przynosi nowe dane na temat leczenia celowanego. Kolejne spotkanie ASCO odbędzie się za rok.