

W dniach 20–26.10.2001 r. odbyła się w Lizbonie XII Europejska Konferencja Onkologii Klinicznej ECCO. Bardzo wiele uwagi poświęcono problematyce raka piersi, która była zdominowana przez tematy dotyczące leczenia wczesnego raka piersi. Szeroko dyskutowano zagadnienia leczenia oszczędzającego oraz wykorzystania biopsji węzła wartownika, roli pooperacyjnej radioterapii. Poddano krytyce megadawkową chemioterapię w raku piersi. Zaprezentowano liczne badania kontrolowane, toczone się obecnie, próbujące określić rolę taksanów i herceptyny w leczeniu uzupełniającym. Przedstawiono także doniesienia o kilkunastu nowych lekach budzących największe nadzieje, takich jak Iressa, Tarceva, RO31-7453.

Z przedstawionych prac dotyczących raka jajnika na uwagę zasługuje doniesienie dyskutujące celowość rutynowego wprowadzenia uzupełniającej chemioterapii we wczesnych postaciach tego nowotworu oraz wpływ na przeżycie terapii przeciwciałem monoklonalnym Ovarex. Przedstawiono rozszerzone kombinacje pochodnych platyny, paclitaxelu, gemcytabiny i topotecanu. Przedstawiono wstępne wyniki leczenia nowymi pochodnymi platyn ZD 0473 i BBR 3464 oraz prób hormonoterapii letrozolem w zaawansowanym raku jajnika. Wiele miejsca poświęcono roli węzła wartownika w prawidłowym ustaleniu stopnia zaawansowania czerniaka i trudnościom technicznym tej metody. Przedstawiono prace poświęcone roli uzupełniającego leczenia czerniaka interferonem oraz terapii kombinacją interleukiny z ceplene u chorych z rozsiewem.

Tematykę dotyczącą raka płuc zdominowała próba określenia miejsca chemoterapii i doboru najwłaściwszej kombinacji cytostatyków w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC). Przedstawiono badania nad rolą Herceptyny w NSCLC. Przedstawiono próby chemioterapii III rzutu u chorych z nowotworem raka płuc z wysoką chemio-wrażliwością na I rzut. Zaprezentowano rezultaty radykalizacji leczenia przy zastosowaniu brachyterapii dooskrzelowej. Omówiono grupy nowych leków w SCLL jak ALIMTA, IRESSA, BBR 3664. zaprezentowano pierwsze bardzo optymistyczne próby leczenia nowotworów typu gastrointestinalnego stromal tumor za pomocą Glyvecu.

Z nowych leków badanych w mięsaskach tkanek mięsnych szeroko omówiono esteinascidinę.

Słowa kluczowe: nowe leki, postępy w terapii skojarzonej, taktyka leczenia.

Kongres ECCO – nowości i kontrowersje

Conference ECCO news and controversies

Marek Pawlicki, Krzysztof Krzemieniecki, Marek Ziobro,
Beata Żuchowska-Vogelgesang

Klinika Chemioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

W dniach 20–26.10.01 r. w Lizbonie odbyła się XII Europejska Konferencja Onkologii Klinicznej (ECCO). Przedstawiono na niej prace dotyczące nowych leków i metod leczenia, tym razem poszerzone o próbę odpowiedzi na pytanie, czy znajomość procesów nowotworowych na poziomie molekularnym może umożliwić skuteczniejsze leczenie nowotworów. Do takich należała m.in. dyskusja nad grupą leków hamujących angiogenezę nowotworów. Sygnalizowano fakt, że unaczynienie nowotworu jest inne niż prawidłowe unaczynienie zdrowych tkanek: są zazwyczaj węższe, mają kręty przebieg i łatwiej ulegają uszkodzeniu. Stąd też prawdopodobnie szybsze wytwarzanie ognisk martwicy i gorsza penetracja podawanych cytostatyków.

Przedstawiono koncepcję, aby zamiast blokowania angiogenezy, doprowadzić poprzez unaczynienie guza do znormalizowania, a przez to i do lepszego ukrwienia nowotworu. Miałyby to zapewnić lepszy dostęp cytostatyków, a w drugim etapie – leków mających inny mechanizm działania.

Dość ostrożnie oceniono szeroko nagłaśniane działanie GLYVECU. Przed powszechnym wdrożeniem do leczenia mogą przemawiać nie tylko wysokie koszty preparatu, ale również fakt, że w białaczce szpikowej odsetek remisji jest wysoki (ok. 90 proc.), ale czas jej trwania wynosi średnio 6 mies. Brak jest również danych w innych nowotworach na temat przeżycia chorych.

W raku sutka powstały nowe koncepcje leczenia, zwłaszcza u chorych w wieku przedmenopauzalnym. Szeroko omawiano standardy postępowania u chorych z HER3+. Ponadto zwraca uwagę problem, że u zdrowych kobiet z wysoką nadekspresją HER2 stosowanie leczenia hormonalnego z innych powodów (np. HTZ) może przyczynić się do mutacji nowotworowych, a tym samym stosowanie HTZ u chorych z nieoznaczalnym profilem HER2 mogłoby budzić wątpliwości. Są to jednak rozważania teoretyczne.

Powszechne było dążenie do odpowiedzi na pytanie, kiedy i w jakich sytuacjach klinicznych podwyższenie rutynowej dawki cytostatyku może przynieść korzyści kliniczne.

RAK PIERSI

Problematyka dotycząca leczenia raka piersi była zdominowana przez tematy obejmujące leczenie wczesnego raka piersi.

W krajach stosujących programy skryningowe zmienił się skład kliniczny leczonych chorych: 30 proc. stanowią raki przewodowe *in situ*, ponad 50 proc. chorych to raki inwazyjne mniejsze od 1 cm, a 80 proc. operowanych pacjentek ma ujemne węzły pachowe. Sytuacja ta zmusza onkologów do ponownego spojrzenia na zagadnienia adekwatnego leczenia, w oparciu o odpowiednią diagnostykę histopatologiczną i obrazową. Odnośnie zakresu badania histopatologicznego (obejmującego takie elementy, jak ocena wielkości guza, *grading*, typ histologiczny, margines, inwazje naczyń limfatycznych, liczba węzłów [węzeł wartownika], receptory hormonalne, HER2, p53) istnieje zgodność, niemniej jednak nawet wyniki uzyskiwane w bardzo dobrych laboratoriach różnią się między sobą. W związku z tym zauważa się konieczność zapewnienia odpowiedniej jakości badań, umożliwiającej porównywanie wyników w wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

Nowe techniki chirurgiczne, mające na celu precyzyjną lokalizację zmian, to stosowana już powszechnie biopsja stereotaktyczna oraz nowe metody, takie jak ROLL (*Radioquided Occult Lesion Localization*) czy USG śródoperacyjne, dające 95 proc. dokładności w zakresie marginesu szerokości 0,8 cm. W ocenie przerzutów do węzłów chłonnych dużą pomoc przy niewydolności dotychczasowych metod dają nowe techniki obrazowania (FDG-PET – tomografia pozytronowa z użyciem 18-fluorodezoksylglukozy).

W operacyjnym leczeniu oszczędzającym podkreśla się, że nie tylko wielkość

The twelfth European Conference of Clinical Oncology took place in Lisbon, Portugal between 20-26 October 2001. Many outstanding cancer centers presented results of their recent studies. The issues dedicated to breast cancer were dominated by early breast cancer management. Clinical indications for conservatory breast surgery, the biopsy of sentinel lymph node and adjuvant radiotherapy in this group of patients were broadly discussed. Megadose chemotherapy in poor-prognosis breast cancer patients were criticized. Controlled clinical studies on use of taxoides and herceptin adjuvant treatment was presented. A several new drugs under investigation and preliminary results especially of Iressa, Tarceva and RO31-7453 were presented. Clinical rationals for adjuvant chemotherapy in early stage of ovarian cancer and possible impact of Ovarax, monoclonal antibody treatment on survival in patients with high level of CA 125 antigen were discussed. Extended combinations of platinum derivatives, paclitaxel, gemcytabina and topotecan were evaluated. New generation of anti-cancer drugs like ZD 04 73, BBR 34 64 and its usfulne in ovarian cancer treatment were presented. The role of the biopsy of sentinel lymph node in malignant melanoma staging and technical problems of this procedure dominated many congress presentations. Data on adjuvant interferon therapy and treatment of disseminated melanoma with interleukine-2 and ceplene combination were given. The role of systemic treatment and optimal chemotherapy regimen for non-small cell lung cancer (NSCLC) were discussed. The recent studies on use of Herceptin in lung cancer were introduced. The results of second line chemotherapy in NSCLC for first line responders were debated. Endobronchial radiotherapy and its clinical benefits were introduced. New agents in NSCLC, especially Alimta, Iressa, BBR 3664 were demonstrated. Promising, preliminary results of gastro-intenstined stromal tumors (G/ST) treatment with Glivec were announced. New perspectives of ecteinascidin therapy for advanced soft tissue sarcomas were discussed. ECCO-12 was stimulating international forum for exchange the recent studies data and presentation of state of art in clinical oncology in year 2001.

Key words: new drugs, progress in combination treatment, strategy of treatment.

i lokalizacja guza wpływa na wybór tej metody, ale również wiek pacjentki. U chorych poniżej 35. roku życia, ze względu na niekorzystny przebieg, standardem winna być mastektomia. Nowością jest ustalenie wskazań do profilaktycznej mastektomii drugiej piersi. Takimi wskazaniami są:

- ▶ rodzinna historia raka piersi poniżej 40. roku życia,
- ▶ ekspresja zmutowanych genów BRCA1, BRCA2,
- ▶ przebyta atypowa hiperplazja przewodowa lub zrazikowa,
- ▶ struktura anatomiczna utrudniająca badanie kliniczne i obrazowe.

Zabieg wykonuje się na życzenie pacjentki.

Usuwanie węzłów chłonnych pachowych ma nie tylko znaczenie diagnostyczne, ale jak wynika z badań NSABP-BO4 także terapeutyczne (wpływa na przeżycie). Nadal aktualny pozostaje problem węzła wartownika. Zwrócono uwagę na przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia (węzły wokół naczyń piersiowych wewnętrznych) i konieczność szukania również tam węzłów wartowniczych drogą mikrorakotomii. Dotychczas nie została rozstrzygnięta kwestia, jak daleko ma sięgać diagnostyka histopatologiczna (czy powinna być nadal tradycyjna czy też w ocenie węzłów wykorzystywać elementy technik molekularnych). Jak do tej pory brak jest ciągle dowodów na znaczenie prognostyczne wykrytych w ten sposób mikropzerzutów.

Mimo nadal aktualnego konsensusu dotyczącego pooperacyjnej radioterapii po mastektomii, istnieją pytania o możliwość: z jednej strony rozszerzenia wskazań radioterapii u chorych mniej zaawansowanych (zajęcie jednego do trzech węzłów lub węzły ujemne), z drugiej zaś o możliwość ograniczenia radioterapii po leczeniu oszczędzającym przez stosowanie śródoperacyjnego napromieniania na łożę guza.

U większości badaczy europejskich i północnoamerykańskich istnieje zgodność co do czasu pooperacyjnej radioterapii po mastektomii, która winna być rozpoczęta po zakończeniu leczenia chemicznego.

Po opublikowaniu wyników 4 dużych triali (ZEBRA, IBCSG11-93, INTERGROUP0101, FASG06), renesans przeżywa stosowanie kastracji farmakologicznej w leczeniu uzupełniającym. Nadal standardem pozostaje stosowanie tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym u chorych z dodatkimi receptorami hormonalnymi. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że optymalny czas leczenia tamoksyfenem wynosi 5 lat, niemniej istnieją pytania dotyczące roli inhibitorów aromatazy stosowanych w leczeniu uzupełniającym sekwencyjnie z tamoksyfenem, jak również jako przedłużenie hormonoterapii po zakończeniu podawania tamoksyfenu. Czas rozpoczęcia

tamoksyfenu jest również przedmiotem badań. Nie do końca wyjaśniony jest problem, czy rozpoczynać go po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii, czy równocześnie z nią. Kontrowersyjne wyniki uzyskano w badaniach nad dodawaniem analogów RHLH u kobiet przed menopauzą (badanie CRC oraz ZIPP).

Wyniki metaanaliz wykazały wyższość chemioterapii uzupełniającej, zawierającej antracykliny, nad stosowaną dotychczas chemioterapią CMF. CMF winien być leczeniem wyłącznie dla pacjentek o niskim lub średnim ryzyku nawrotu i wysokim ryzyku toksyczności kardiologicznej.

W raku piersi obserwuje się wyraźne odejście od megadawkowej chemioterapii, natomiast podkreśla się konieczność dawkowania standardowej chemioterapii, czyli podania zaplanowanej dawki leczenia w planowanym czasie, uwzględniając rolę czynników wzrostu i antybiotyków celem podania planowanej dawki leczenia. Nadal dyskusyjna jest rola chemioterapii u kobiet po menopauzie, zwłaszcza u pacjentek z ujemnymi węzłami pachowymi i z dodatkimi receptorami hormonalnymi.

Nadal kontynuowane są kontrolowane badania kliniczne nad rolą paklitakselu w raku piersi. Z prowadzonych 14 dużych badań klinicznych obejmujących ponad 30 tys. pacjentek podsumowane zostały dopiero 3 badania, z których 2 (CALGB 9344 oraz MD Anderson) wykazały wyższość chemioterapii z paklitaksem nad chemioterapią standardową.

Problem leczenia uzupełniającego pacjentek z nadekspresją HER2 jest przedmiotem 4 aktualnie prowadzonych badań klinicznych (NCCTGN 9831, BCIRG, NSABP 31, BIG (Hera), które mają na celu włączenie ok. 12 tys. pacjentek HER2-pozytywnych do leczenia z udziałem herceptyny.

Inny czynnik prognostyczny p53 jest przedmiotem badania EORTC BIG01-00, które ma odpowiedzieć na pytanie dotyczące optymalnej chemioterapii u tych chorych, u których dotychczasowe obserwacje sugerują oporność na antracykliny przy wrażliwości na taksany.

W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi standardem jest leczenie indukcyjne z następowym leczeniem miejscowym. Prowadzone badania dotyczą takich leków, jak taksany, xeloda i herceptyna.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia rozlanego raka piersi znajdują się taksany, herceptyna (na uwagę zasługuje doniesienie o zachęcającym wyniku skojarzenia IL2 z herceptyną), IRESSA oraz stosowania u chorych z pozytywnymi receptorami hormonalnymi inhibitorów aromatazy w pierwszym rzucie. Rozsiany rak piersi jest

również przedmiotem badań nowych leków (I, II faza). Wg NCI aktualnie jest testowanych ok. 100 nowych preparatów. Najczęściej są to leki z grupy inhibitorów kinaz białek receptora, kinaz białek cytoplazmy, inhibitorów angiogenezy, antygenów oraz leków wpływających na cykl komórkowy.

NOWE LEKI

Aktualnie w III fazie badań znajdują się znane od lat takie leki jak taksany, xeloda, herceptyna, mabthera oraz erytropoetyna. Na uwagę zasługują badania nad erytropoetyną. Przesłanki teoretyczne dotyczące angiogenezy oraz jej wpływ na proliferację i przerzutowanie nowotworów, jak również opublikowane badania nad stosowaniem erytropoetyny w leczeniu anemii towarzyszącej chorobie nowotworowej wskazują na celowość dalszych badań nad wpływem stosowania erytropoetyny na przeżycie u chorych na nowotwory.

W I i II fazie badań znajdują się takie leki, jak:

- ▶ RO 31-7453,
- ▶ TARCEVA,
- ▶ ZD1839 (IRESSA),
- ▶ EXSULIND – lek indukujący apoptozę,
- ▶ T900607 – lek działający na mikrotubule,
- ▶ ALIMTA,
- ▶ ZD0473 – nowa pochodna platyny,
- ▶ ZD6474 – inhibitor kinazy tyrozyny związanej z VEGF,
- ▶ ZD9331 – antyfolian,
- ▶ SC-1 – przeciwciało stosowane w raku żołądka.

RO31-7453 hamuje cykl komórkowy G2/M, indukuje apoptozę. Stosuje się go w niedrobnokomórkowym raku płuca (niepowodzenia po platynie), raku jelita grubego, raku piersi (III rzut), ALM. W polichemioterapii stosuje się go z gemcytabiną, xelodą. Główna toksyczność to mielotoksyczność oraz toksyczność śluzówkowa.

TARCEVA wpływa na przekazywanie sygnałów inhibitor kinazy tyrozyny EGFR. Jest lekiem doustnym. Stosuje się w niedrobnokomórkowym raku płuca, w rakach głowy i szyi, w raku jajnika. Prowadzone są badania fazy III w niedrobnokomórkowym raku płuca (triala TALENT, TRIBUTE). W polichemioterapii stosuje się w połączeniu z cisplatiną, paklitaksem, gemcytabiną.

IRESSA (ZD1839) wpływa na przekazywanie sygnałów (inhibitor kinazy tyrozyny EGFR). Jest lekiem doustnym. Znalazł zastosowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca, raku piersi oraz innych guzach litych. Badania III fazy prowadzone są w niedrobnokomórkowym raku płuca.

NOWOTWORY PŁUC

Większość prezentowanych prac z zakresu nowotworów płuc dotyczyła niedrobnokomórkowego raka płuc. Wyróżnienie za

dobłą metodycznie pracą uzyskał zespół rumuńskich lekarzy z Instytutu Onkologii w Bukareszcie. Zaprezentowali on wyniki leczenia NSCLC w stopniach IIIB oraz IV stosując 2 schematy terapeutyczne. Schemat A składał się z cisplatiną 75 mg/m², dzień 1 oraz vinblastyną 6 mg/m², dzień 1, 8. Schemat B zawierał gemcytabiną 1 000 mg/m², dzień 1, 8 oraz karboplatiną 300 mg/m², dzień 1. Uzyskano zdecydowanie lepsze wyniki u chorych leczonych skojarzeniem gemcytabiny z karboplatiną. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 27 proc. *versus* 15 proc. Średni czas przeżycia chorych leczonych lepszym schematem wynosił 349 dni *versus* 239 dni. Toksyczność obu schematów była porównywalna. W każdym z ramion było po 99 chorych.

Badanie greckiej grupy onkologicznej, *Hellenic Co-Operative Oncology Group*, wykazało porównywalną skuteczność i toksyczność 2 schematów: paclitaxel z gemcytabiną oraz paclitaxel z karboplatiną. Badanie III fazy miało charakter randomizowany i obejmowało grupę 509 chorych na zaawansowanego NSCLC. W obu grupach odsetek odpowiedzi wynosił ok. 30 proc., a czas do progresji 6 mies. Również odsetek powikłań po leczeniu był porównywalny.

Wykazano, że komórki niedrobnokomórkowego raka płuc wykazują ekspresję HER-2/neu u ok. 30 proc. chorych. Podjęto szereg badań w celu sprawdzenia, czy kombinacja cytostatyków z trastuzumabem (przeciwciałem skierowanym przeciwko zewnętrznej domenie receptora HER-2) poprawi wyniki leczenia NSCLC. Międzynarodowy zespół badaczy pod kierunkiem doktora Gatzemeiera nie wykazał różnic w odpowiedzi na leczenie prowadzone w ramach randomizowanego badania klinicznego fazy II. W grupie badawczej zastosowano gemcytabiną 1 250 mg/m², dzień 1, 8 oraz cisplatiną 75 mg/m², dzień 1. Leczenie powtarzano co 21 dni. Dodatkowo stosowano trastuzumab (Herceptyna) 2 mg/kg masy ciała co tydzień. Grupa kontrolna była leczona identycznym schematem chemioterapii, ale bez skojarzenia z trastuzumabem. Leczeniu poddano 103 chorych na zaawansowanego NSCLC w stopniu IIIB-IV, u których badanie immunohistochemiczne wykazało nadekspresję HER-2 w stopniu 2+ oraz 3+. Analiza wyników nie wykazała istotnych różnic w odsetku odpowiedzi na leczenie oraz różnic w przeżyciu chorych. Stosunkowo małe znaczenie trastuzumabu w leczeniu NSCLC tłumaczą w swojej pracy naukowcy z Instytutu Patologii w Kassel. W odróżnieniu od raka piersi, gdzie nadekspresja jest powiązana z amplifikacją (zgodność 95 proc.), w przypadku raka płuc taka zgodność dotyczy zaledwie 8 proc. chorych. Być może to tłumaczy mniejszą skuteczność Herceptyny w tej grupie chorych.

Trwają dyskusje nad tym, który z obecnie stosowanych programów chemioterapii w zaawansowanym NSCLC jest najskuteczniejszy i powinien być uznany za standard terapeutyczny. Ważnym głosem w tej dyskusji jest praca z włoskiego ośrodka badawczo-klinicznego *Fondazione Pascale*. W grupie 41 chorych w zaawansowaniu III-B-IV, uprzednio nie leczonych onkologicznie, stosowano kombinację: paclitaxel 70 mg/m², gemcytabina 1 000 mg/m² oraz vinorelbina 25 mg/m², dzień 1 i 8, co 21 dni. Uzyskano 66 proc. odpowiedzi na leczenie, średni czas do progresji wynosił 26 tygodni, średnie przeżycie 13 mies. Rok po leczeniu żyło 54 proc. chorych. Toksyczność leczenia była umiarkowana i nie opisano zgonów z powodu powikłań leczenia.

Tak dobre wyniki I rzutu chemioterapii skłoniły niektórych badaczy do przeprowadzenia doświadczeń klinicznych w zakresie II rzutu leczenia chorych z nawrotowym NSCLC. Wieloośrodkowe badanie fazy II pochodzące z Włoch polegało na zastosowaniu gemcytabiny 1 000 mg/m² oraz oxaliplatiną 65 mg/m² w dniach 1 i 8, u 19 chorych z niepowodzeniem po leczeniu cisplatiną lub karboplatiną. Uzyskano 26 proc. remisji oraz 30 proc. stabilizacji w wyniku podanego leczenia przy akceptowalnej tolerancji. Badanie trwa nadal i większa liczba chorych jest niezbędna do statystycznej wiarygodności prezentowanych wyników.

Podjęto także próbę cotygodniowego podawania paclitaxelu u chorych z nawrotem po poprzedniej chemioterapii. Badanie miało charakter badania II fazy i objęło nim 29 chorych. Podawano co tydzień 80 mg/m² paclitaxelu. Uzyskano 35 proc. odpowiedzi na leczenie (7 proc. CR oraz 28 proc. PR), a średnie przeżycie wynosiło 51 tyg. Toksyczność była umiarkowana i nie obserwowano powikłań w stopniu G4.

Jedną z ciekawszych spośród przedstawionych prac była prezentacja dooskrzelowej brachyterapii (EBBT) jako formy radykalizacji leczenia u chorych ze wznową po operacji lub teleradioterapii, ewentualnie u chorych z istniejącymi przeciwwskazaniami do typowego leczenia, bez przerzutów do węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych. Całkowitą remisję kliniczną stwierdzono u 69 proc. chorych, natomiast częściową remisję lub stabilizację u dalszych 14 proc. Rok po leczeniu przeżyło 64 proc. chorych, a przeżycie 3-letnie odnotowano u 33 proc. leczonych. Wykorzystanie metody stosowanej jedynie do leczenia paliatywnego pozwoliło na uzyskanie bardzo dobrego efektu terapeutycznego u chorych w trudnej klinicznie sytuacji.

Wciąż niezadowolające wyniki leczenia nowotworów prowadzą do poszukiwania nowych leków. Jednym z leków badanych

w NSCLC jest BMS-275291, należący do grupy nowych inhibitorów matrix metaloproteaz (MMPI). W odróżnieniu od marimastatu i prinomastatu nie wykazuje on limitującej toksyczności dla stawów. Lek zastosowano w kombinacji z paclitaxelem i karboplatiną. Pierwsze wyniki są zachęcające i zaplanowano fazę III badania.

Jedno z pierwszych doniesień o możliwej wyższej skuteczności BBR3464 (nowego analogu platyny) u chorych na NSCLC, oparte jest o wyniki wielośrodkowego, włoskiego badania klinicznego. Dotychczas leczono w tym badaniu zaledwie 18 chorych i trwa intensywna dalsza rekrutacja chorych.

Wstępne doniesienia dotyczące prób leczenia NSCLC za pomocą nowego doustnego leku ZD1839 (IRESSA) u wcześniej leczonych chorych są zadawalające. Użytkano częściowe remisje oraz liczne stabilizacje kliniczne, co uzasadnia dalsze badania. IRESSA należy do selektywnych inhibitorów kinazy tryrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu i związane są z tym lekiem duże nadzieje.

Innym nowym lekiem badanym w międzybłoniaku opłucnej była ALIMTA, lek z grupy antymetabolitów, którego punktem uchwytu jest jednocześnie kilka enzymów biorących udział w przemianach folinianów. Umiarkowana toksyczność i opisane odpowiedzi na leczenie zachęcają do dalszych prób.

Przedstawiono interesujące badanie dotyczące także mezoteliomy, pochodzące z wiedeńskiego Instytutu Boltzmann. U 25 chorych uprzednio leczonych innymi metodami zastosowano kombinację tamoxifenu, podawanego doustnie w dniach 1–7, w dawce 120 mg oraz interleukiny-2 podawanej podskórnie w dniach 4–7, w dawce 6 mln jednostek. Leczenie powtarzano co 14 dni. Uzyskano u 40 proc. chorych dobry efekt terapeutyczny (12 proc. PR i 28 proc. SD), a średnie przeżycie wynosiło 15,1 mies.

Leczenie chirurgiczne nie stanowi rekomendowanej formy postępowania w drobnonokomórkowym raku płuca (SCLC), ale zdarza się, że pewna część chorych jest operowana zanim zostanie postawione szczegółowe rozpoznanie mikroskopowe. Uzyskane w ten sposób dane stanowią punkt wyjścia do wielu analiz i badań klinicznych, gdyż przypuszcza się, że może istnieć grupa chorych, której zabieg operacyjny może poprawić wyniki leczenia. Podobną analizę przeprowadzono także w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiej Akademii Medycznej. Porównano przeżycia w grupie operowanej i leczonej tradycyjnie. Dwu- i pięcioletnie przeżycie w grupie chirurgicznej wynosiło 43 proc. i 27 proc., natomiast w grupie tradycyjnej 17 proc. i 4 proc. Autorzy analizy wskazują na potrzebę identyfikacji tej grupy cho-

rych, dla której to postępowanie może stanowić szansę na długotrwałą remisję i wydłużone przeżycie.

Większość doniesień o nowych schematach chemioterapii i zastosowaniach nowych leków dotyczyła NSCLC. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań nad SCLC, gdyż wciąż brak możliwości wyleczenia chorych, a całkowite przeżycia rzadko przekraczają 2 lata. Brak istotnych klinicznie doniesień może wynikać ze zniechęcenia wywołanego brakiem postępu w ciągu kilku ostatnich lat lub modą na badania nad skojarzonym leczeniem NSCLC.

MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH

Leczenie miejscowe ma podstawowe znaczenie w terapii mięsaków tkanek miękkich (MTM). Istnieją sytuacje kliniczne, kiedy niemożliwe jest postępowanie chirurgiczne. Lekarze wraz z naukowcami z *National Institute of Radiological Sciences* w Tokio podjęli próby napromieniania jonami węgla takich nieoperacyjnych zmian w przebiegu MTM. Zakres stosowanych dawek wynosił 52,8–73,6 GyE. Dawkę podawano w 16 frakcjach w ciągu 4 tyg. Leczeniem objęto 57 chorych. Kontrolę miejscową uzyskano u 72 proc. chorych, a 5-letnie przeżycie odnotowano dla 46 proc. chorych.

Pomimo szeregu badań nad leczeniem systemowym MTM nie udało się w sposób istotny poprawić wyników leczenia. Pierwsze od dawna nadzieje w tym zakresie wiąże się z nowym lekiem o nazwie Glivec. Stanowi on przełom w hematologii onkologicznej w leczeniu CML, a od pewnego czasu jest intensywnie badany w grupie MTM określanej jako *Gastrointestinal Stromal Tumours* (GISTS). Na powierzchni komórek tych nowotworów znajduje się receptor CD117. Glivec ma zdolność hamowania KIT. Grupa MTM EORTC przeprowadziła kilka badań z zastosowaniem Glivecu. W badaniu fazy II z udziałem 84 chorych z GISTS podano Glivec w 2 dawkach: 400 mg i 800 mg. Przy niższej dawce zaobserwowano odpowiedź na leczenie u 78 proc. chorych (50 proc. PR i 28 proc. SD), zaś przy wyższej dawce u 95 proc. leczonych (70 proc. PR i 25 proc. SD). Dotychczas żaden znany lek nie prowadził istotnych klinicznie odpowiedzi i Glivec wydaje się być ogromną szansą dla chorych na GISTS. Obecnie lek ten jest aktywnie badany w wielu nowotworach.

Rozpoczęto również badania nad ecteinascidiną, alkaloidem pochodzącym z organizmów morskich, wiążącym się kowalently z DNA, w grupie uprzednio leczonych chorych z powodu zaawansowanych MTM. Dotychczas wykazano, że w tak złej rokowniczo grupie można uzyskać wielomiesięczną kontrolę choroby u blisko 1/4 chorych. Zaplanowano badania nad lekiem w mniej zaawansowanych MTM.

RAK JAJNIKA, CZERNIAK

Wśród prezentowanych prac z zakresu taktyki leczenia raka jajnika na uwagę zasługują wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych (ICON i ACTION), mających na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie: *czy można we wczesnych stadiach raka jajnika przyjąć postawę wyczekującą i chemioterapię stosować dopiero w razie progresji, czy korzystniejsza jest chemioterapia uzupełniająca bezpośrednio po zabiegu operacyjnym?* Podsumowano w tej pracy wyniki leczenia 925 chorych z wczesnym rakiem jajnika. Analiza przeżyć wykazała statystycznie znamiennej różnicę w przeżyciach na korzyść grupy leczonej uzupełniająco bezpośrednio po zabiegu.

W innej pracy poddano analizie protokoły leczenia operacyjnego chorych leczonych w ramach badania SCOTROC (porównującego skuteczność paclitaxelu i docetaxelu z karboplatiną w leczeniu uzupełniającym raka jajnika). Analiza tego materiału wykazała statystycznie znamienne różnice w zakresie zabiegów, czasach trwania operacji oraz doszczętności leczenia chirurgicznego pomiędzy chorymi z Wielkiej Brytanii oraz z pozostałych krajów biorących udział w badaniu. Duże rozbieżności w sposobach leczenia operacyjnego (mimo uznanych standardów leczenia), jakie wykazano w tej pracy, każą się zastanowić nad jednorodnością materiału klinicznego pochodzącego z wielu różnych ośrodków.

Spośród nowych leków na uwagę zwraca Ovarex: mysie przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi Ca 125. Zaprezentowano wyniki badania porównującego uzupełniające leczenie Ovarexem z *placebo*. Do badania zakwalifikowano 345 chorych na zaawansowanego raka jajnika po leczeniu operacyjnym, a następnie chemioterapii, u których uzyskano całkowitą remisję choroby. U chorych oprócz oceny wpływu leczenia na przeżycie oceniano również odpowiedź na zastosowaną immunoterapię. Zgodnie z przewidywaniami wykazano wyraźną poprawę wyników w grupie chorych, które zareagowały odpowiedzią immunologiczną na Ovarex (czas do progresji 18,9 mies. vs 7,9 mies.).

Wykazano również wyraźną poprawę w bezobjawowych przeżyciach w grupie chorych z podniesionym wyjściowo Ca 125. Bezobjawowe przeżycia po 6 mies. w grupie leczonej Ovarexem wynosiły 75 proc., a w grupie otrzymującej *placebo* jedynie 39 proc. Obie różnice są statystycznie znamienne. Autorzy postulowali na podstawie wyników włączenie Ovarexu do rutynowego stosowania w leczeniu raka jajnika u chorych z podniesionym Ca 125. Opcja ta dotyczyłaby chorych po leczeniu operacyjnym i zakończonej chemioterapii uzupełniającej. Pewną słabość prezentowanej pracy stanowił fakt, że poprawę wyników uzyskano na skutek analizy podgrup.

Pomiędzy prezentowanymi pracami dotyczącymi pierwszej linii leczenia raka jajnika na uwagę zasługuje praca z Turcji, w której w standardowym leczeniu paclitaxel z DDP wprowadzono zmianę polegającą na dootrzewnym podawaniu DDP. Zachowując standardowe dawki leku autorzy uzyskali w badanej grupie chorych 73 proc. całkowitych remisji potwierdzonych patologicznie.

Prezentowano również badania II fazy, w których podejmowano próby zwiększenia skuteczności chemioterapii pierwszego rzutu poprzez dołączenie do złotego standardu, jakim jest paclitaxel z pochodną platyny leków stosowanych obecnie w niepowodzeniach. Do badań tego typu kwalifikowani są chorzy w III lub IV^o zaawansowania.

Prezentowana próba dodania do taxolu z DDP gemcytabiny przyniosła niewielką poprawę wyników (84 proc. RR, 65 proc. CR). Jednak ze względu na toksyczność hematologiczną leczenia wymagane było rutynowe stosowanie czynników wzrostu.

Inne podejście zaprezentowali autorzy badania, w którym po rutynowym leczeniu taxolem z karboplatiną (6 cykli) podano chorym dodatkowo 4 cykle leczenia topotecanem. Po samym paclitaxelu i karboplatinie uzyskali 36 proc. RR, natomiast dodanie topotecanu pozwoliło na uzyskanie dodatkowych 12 proc. RR (łącznie uzyskano w tej grupie chorych 48 proc. RR). Do badania tego zakwalifikowano 65 chorych z grupy o niekorzystnym rokowaniu (choroba resztkowa po leczeniu chirurgicznym >1 cm). Badanie jest kontynuowane.

Prezentowano również kilka badań III fazy, próbujących rozwiązać często stawiane pytania, dotyczące ewentualnych zmian w standardowym postępowaniu w chemioterapii raka jajnika. Od czasu badań, które określiły miejsce paclitaxelu i pochodnych platyny w leczeniu raka jajnika, stawiane jest często pytanie, czy dodanie do tego schematu antracyklin nie poprawiłoby wyników leczenia. Zaprezentowano w Lizbonie wyniki dużego badania III fazy (1 281 chorych, IIB-IB wg FIGO), którzy byli randomizowani na standardową chemioterapię paclitaxel z karboplatiną lub taką samą chemioterapię z dodatkiem epirubicyny. Wszyscy chorzy otrzymywali po 6 cykli leczenia. W grupie chorych otrzymujących oprócz typowej chemioterapii epirubicynę występowały znamienne częściej powikłania hematologiczne G3-G4 (30 proc. vs 54 proc.), inne powikłania występowały z podobną częstością. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w przeżyciach pomiędzy grupami chorych w tym badaniu.

Inną koncepcją, która pojawia się w literaturze jest sugestia, że podniesienie dawki cyklofosfamid w schematach DDP + cyklofosfamid lub DDP + cyklofosfamid

+ doxorubicyna mogłoby poprawić skuteczność tych schematów leczenia.

Prezentowano badanie porównujące skuteczność chemioterapii DDP + CTX + doxorubicyna w rutynowych dawkach (750 mg/m² CTX) z analogicznym schematem, w którym dawkę cyklofosfamid podniesiono do 1 800 mg/m² i dodatkowo jako leczenie wspomagające stosowano czynniki wzrostu oraz męsnę. Do badania zakwalifikowano 164 chorych, a średni czas obserwacji wynosił 50 mies. Nie wykazano w tym badaniu statystycznie istotnej różnicy w przeżyciach pomiędzy badanymi grupami chorych.

Wyniki kilku prezentowanych prac były potwierdzeniem faktu, że w raku jajnika mniej zależy od użytych leków, a więcej od czynników ryzyka w grupie, którą leczymy. Grupą o lepszych czynnikach prognostycznych są chore, u których nawrót nastąpił później niż 6 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego. Chore, u których nawrót nastąpił szybciej, rokują znacznie gorzej, a pacjentki z progresją w trakcie pierwszego leczenia najgorzej.

W jednej z prac w grupie 45 chorych z dobrymi czynnikami prognostycznymi (średni czas od leczenia 1 rzutem powyżej 12 mies.), uzyskali autorzy 82 proc. RR leżąc ponownie chore paclitaxelem z karboplatiną. Próby leczenia topotecanem z CTX w innej prezentowanej pracy pozwoliły na uzyskanie 40 proc. obiektywnych remisji w grupie z dobrymi czynnikami prognostycznymi, ale ten sam schemat u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi leczenia dał już tylko 3 proc. obiektywnych remisji.

Duże nadzieje wiązane są z nowymi pochodnymi platyny. W grupie z nawrotowym rakiem jajnika i dobrymi czynnikami prognostycznymi prezentowano badanie, które pozwoliło uzyskać 91 proc. RR o średnim czasie trwania 7 mies. Do badań II fazy weszły w chwili obecnej nowe obiecujące pochodne platyny ZD 0473 oraz BBR 3464.

Prezentowano prace o leczeniu Letrozolem chorych z nawrotowym rakiem jajnika. Liczba obiektywnych odpowiedzi klinicznych w tej grupie chorych wynosiła 0, przeważały stabilizacje oraz odpowiedzi wyrażające się spadkiem Ca 125. Analiza tej grupy wykazała, że chore reagujące stabilizacją kliniczną lub odpowiedzią w zakresie markera, statystycznie znamienne częściej posiadają receptory hormonalne (p=0,0001). Autorzy pracy postulują oznaczanie receptorów hormonalnych u chorych z rakiem jajnika i kwalifikację do prób hormonoterapii jedynie chorych z dodatnimi receptorami.

CZERNIAK

Prof. Balch z MD Anderson w swoim wystąpieniu omówił nowy podział kliniczny czerniaka, zaakceptowany przez UICC oraz

AJCC. Podział ten ma wejść w życie w 2002 r. i zbudowany został na podstawie metaanalizy danych pochodzących z wielu ośrodków i obejmujących ponad 17 tys. chorych na czerniaka. Z istotnych zmian podkreśla on duże znaczenie rokownicze owrzodzenia zmiany pierwotnej, wpływ na rokowanie liczby zajętych regionalnych węzłów chłonnych oraz masy nowotworu w regionalnych węzłach (mikroprzerzuty vs makroprzerzuty) oraz szereguje lokalizacje przerzutów odległych w zależności od rokowania (oraz szansy na odpowiedź na leczenie systemowe). Podkreślono również w tym podziale rolę poziomu LDH jako mocnego niezależnego czynnika prognostycznego u chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Omawiając implikacje kliniczne tego podziału prof. Balch wskazał na wynikającą z niego konieczność stosowania procedur oceniających status regionalnych węzłów chłonnych. Postulował on wykonywanie wszystkim chorym z głębokością naciekania wg Breslow >1 mm biopsji węzła wartownika. Biopsja węzła wartownika i problemy z nią związane to zagadnienia, które w znacznym stopniu zdominowały wystąpienia i prace dotyczące czerniaka na ECCO XII.

Podkreślano jej dużą wartość w precyzyjnym ustaleniu rokowania chorych oraz właściwej kwalifikacji do badań klinicznych. Jako pośredni dowód wpływu tej procedury na przeżycia przytaczano dane kliniczne mówiące, że chorzy z mikroprzerzutami w węzłach chłonnych rokują lepiej niż chorzy ze zmianami dającymi objawy kliniczne (np. wymieniona wyżej metaanaliza).

Jako kontrargumenty przytaczano brak do chwili obecnej randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających wpływ tej procedury na przeżycia oraz fakt, że nadal brak standardu leczenia uzupełniającego dla chorych, u których stwierdzono rozsiew do węzłów chłonnych (badania z interferonem nadal są w toku).

Pewnych argumentów na rzecz biopsji węzła wartownika dostarczyło prezentowane badanie australijskie, w którym dobraćono chorych z analogicznym zaawansowaniem do grupy, w której wykonywano selektywną limfangiectomię oraz grupy z biopsją węzła wartownika. Badanie to wykazało statystycznie znamienne wyższą wykrywalność dodatnich węzłów chłonnych u chorych z wykonaną biopsją węzła wartownika (16,1 proc. vs 11,4 proc., p=0,004). Pewnym uzupełnieniem do tej pracy były prezentowane przez Kroona (Holandia) dane wykazujące, że u 5,8 proc. chorych węzeł wartownika występuje poza naturalnym obszarem splotu chłonki.

Podnoszono również problemy techniczne biopsji węzła wartownika w rejonie głowy i szyi (część ośrodków rezygnuje z wy-

konywania biopsji w tej lokalizacji). Dyskutowany był również problem, jakie badania powinna obejmować diagnostyka histopatologiczna węzła wartownika (czy ma to być rutynowe badanie hematoksylina + eozyna, badania histochemiczne czy badania oparte o PCR), a jeżeli tak, to ilu markerów mają dotyczyć.

Brak zgodności w tej dziedzinie wynika z faktu, że pogłębianie diagnostyki zwiększa procent dodatnich węzłów chłonnych nawet do 60 proc., ale nie ma to korelacji z wynikami klinicznymi wymiernymi częstością rozsiewu czy długością przeżycia.

W wystąpieniach na temat leczenia uzupełniającego u chorych po dodatniej limfangiectomii brak było na ECCO XII konsensusu. O ile panowała zgodność, że w chwili obecnej jedynym realnym leczeniem uzupełniającym jest leczenie interferonem *alfa*, to rozbieżności pojawiały się już w chwili ustalania optymalnego czasu trwania leczenia i dawek interferonu. Prof. Kirkwood w swoim wystąpieniu podtrzymał pogląd, że jedynym sprawdzonym sposobem leczenia jest roczne leczenie wysokimi dawkami interferonu i sposób ten, jako zaaprobowany przez FDA, jest stosowany obecnie w USA. Badacze z Europy, których stanowisko prezentowane było przez dr. Eggernmonta z EORTC skłaniali się raczej ku stosowaniu dawek średnich i na poparcie swoich postulatów prezentowali wczesne wyniki badania EORTC 18952 (poprawa przeżyć u chorych otrzymujących IFN *alfa* przez 2 lata w dawce 5MU 3 razy w tyg.). Postulowano wydłużenie czasu leczenia nawet kosztem obniżenia dawki, ponieważ nowe badania wykazały efekt hamujący angiogenezę niskich przewlekle podawanych dawek interferonu. Sygnalizowano, że dużym ułatwieniem w takim długotrwałym leczeniu może być wprowadzenie pegylowanych interferonów (np. PEG – Intron), które obecnie wchodzi w III fazę badań klinicznych w czerniaku.

Lekiem, który od kilku lat budzi duże zainteresowanie badaczy zajmujących się czerniakiem, jest dwuchlorowodorek histaminy (maxamine, ceplene), lek, który blokuje hamowanie odpowiedzi immunologicznej generowanej w trakcie leczenia cytokinami (głównie Interleukiną-2, IL-2). W pracach prezentowanych na innych zjazdach wykazywał się dużą skutecznością w leczeniu chorych z rozsiewem do wątroby (ok. 60 proc. remisji, poprawa przeżyć). W Lizbonie zaprezentowano pracę oceniającą skuteczność tego leczenia w grupie chorych z rozsianym do wątroby czerniakiem gałki ocznej. Jest to bardzo źle rokująca grupa chorych (średnie przeżycia wynoszą 2–7 mies.). Prezentowana przez dr. Argalę z MD Anderson praca zawierała podsumowanie wyników randomizowanego badania, w którym leczono samą IL-2 oraz

IL-2 w skojarzeniu z Ceplene (średnie przeżycie 119 dni vs 229, $p=0,0051$).

Ciekawym przyczynkiem do dyskusji na temat wpływu ciąży na przebieg nowotworów była praca z uniwersytetu w Groningen (Holandia). Poddano retrospektywnej analizie grupę 67 chorych w ciąży z czerniakiem, dobierając do nich reprezentatywną pod względem wieku płci i zaawansowania czerniaka grupę kontrolną (544 chore). Analiza krzywych metoda Kaplana-Mayera nie wykazała wpływu przebiegu ciąży na przebieg czerniaka.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. **Marek Pawlicki**
Klinika Chemioterapii
Centrum Onkologii
– Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków