

# Sprawozdanie z 38. Dorocznego Spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

## *Report from 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*

Spotkanie odbyło się w dniach 18.–21. maja 2002 r. w Orlando na Florydzie, uczestniczyło w nim ponad 25 tys. osób. Program konferencji obejmował kilkadziesiąt sesji edukacyjnych, ustne prezentacje doniesień oryginalnych, opatrzone komentarzami ekspertów, sesje plakatowe wraz z dyskusjami wybranych zagadnień oraz szereg sesji i spotkań specjalnych. W materiałach zjazdowych zamieszczono 3 038 streszczeń.

Wykład inauguracyjny poświęcony pamięci D.A. Karnofsky'ego, wygłoszony przez J. Mendelsohna dotyczył wykorzystania w leczeniu nowotworów inhibitorów receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF), którego nadekspresja obserwowana jest w komórkach wielu nowotworów złośliwych. Blokowanie receptora EGF może powodować zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz ich naprawy po radioterapii (w badaniach eksperymentalnych uzyskano zmniejszenie masy guza), ponadto prowadzi do spadku produkcji VEGF i hamowania angiogenezy oraz indukuje zjawisko apoptozy. Przypuszczalnie przeciwciała przeciwko receptorowi EGF mogą zwiększać efektywność chemioterapii i radioterapii. Obecnie prowadzonych jest szereg prób z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał przeciwko receptorowi EGF z zachęcającymi rezultatami (co znalazło też wyraz w doniesieniach plakatowych): ZD 1839 (Iressa) jako samodzielna terapia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotworów regionu głowy i szyi oraz raka jelita grubego i raka jajnika; ZD 1839 lub C225 (Cetuximab) w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna, taksoid, topotekan) w powyższych nowotworach. W badaniach doświadczalnych wykazano blokowanie receptora HER2 przez ZD 1839. W celu ostatecznego określenia roli tej nowej formy terapii przeciwnowotworowej potrzebne są jednak randomizowane badania III fazy.

W sesji plenarnej, która odbyła się pod przewodnictwem L. Nortona i D.A. Scheinberga przedstawiono i omówiono 5 doniesień. W pierwszym przedstawiono wyniki randomizowanego wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy (N=1016) z zastosowaniem STI571 (Gleevec/Glivec, Imatinib) vs interferon w skojarzeniu z cytarabiną jako leczenie I rzutu przewlekłej białaczki szpikowej. STI571 okazał się lekiem lepiej tolerowanym i bardziej efektywnym niż interfe-

ron (u 54 proc. chorych otrzymujących STI571 i tylko u 3 proc. chorych poddanych terapii standardowej uzyskano całkowitą remisję cytogenetyczną). Randomizowane badanie CALGB (III faza, N=584) dotyczyło porównania skojarzonego leczenia karboplatiną z paklitakselem vs paklitaksel w monoterapii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (IIIB i IV) w dobrym stanie ogólnym. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 16 proc. poddanych monoterapii i u 30 proc., którzy przebyli leczenie skojarzone; średnie przeżycie wyniosło odpowiednio 6,5 i 8,5 mies. (różnica znamionna statystycznie). Sposób leczenia nie wpłynął natomiast na prawdopodobieństwo przeżyć rocznych (31 proc. vs 36 proc.). Kolejne doniesienie dotyczyło profilaktycznego usuwania jajników u kobiet powyżej 35. roku życia z mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. Stwierdzono, że takie działanie w sposób znamionny statystycznie zmniejsza ryzyko rozwoju raka piersi i narządu rodowego. Następnie dyskusji poddano częstość wykonywania oznaczeń PSA w badaniach przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego. Na podstawie analizy 27 tys. mężczyzn powyżej 55. roku życia, objętych programem, sformułowano rekomendacje, wg których w przypadku wartości PSA poniżej 1 ng/ml dalsze badania powinny być wykonywane co 5 lat, a przy poziomie 1–2 ng/ml co 2 lata. Szczególnego nadzoru wymagają osoby z wyjściowym poziomem PSA 3–4 ng/ml, gdyż u 24 proc. rośnie on powyżej 4 ng/ml w ciągu roku. Ostatnie doniesienie (badanie III fazy, N=456) dotyczyło porównania leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej (pemetrekset + cisplatyna vs cisplatyna w monoterapii). Dołączenie pemetreksetu spowodowało wydłużenie przeżyć oraz lepszą kontrolę bólu. Dodatkowo wprowadzenie do schematu leczenia kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> wpłynęło na zmniejszenie toksyczności leczenia.

Szeroko dyskutowano różne aspekty leczenia uzupełniającego chorych na raka gruczołu piersiowego. Dr K. Albain przedstawiła wyniki prospektywnego badania klinicznego III fazy SWOG (*Breast Intergroup Trial 0100*), w którym oceniono wyniki sekwencyjnej chemiohormonoterapii uzupełniającej u 1 477 chorych (361 otrzymywało wyłącznie tamoksyfen, 550 – tamoksyfen jednocześnie z chemioterapią CAF, 556 – tamoksyfen po zakończeniu leczenia chemicznego wg schematu CAF; rozkład cech klinicznych, takich jak wiek, rasa, wymiar guza pierwotnego, sposób obrazowania i leczenia operacyjnego, stosowanie estrogenów w okresie pomenopauzalnym nie różnił się w poszczególnych ramionach badania). Mediana obserwacji w całej grupie wyniosła 8,5 roku. Prawdopodobieństwo przeżycia 8 lat bez objawów choroby wyniosło 67 proc. u leczonych sekwencyjnie, 62 proc. – jednocześnie i 55 proc. u otrzymujących tamoksyfen, natomiast przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio: 73, 71 i 67 proc. (w obu przypadkach różnice znamienne statystycznie). Porównanie chorych leczonych jednocześnie i sekwencyjnie nie wykazało znamienych różnic w częstości występowania wczesnych działań niepożądanych w stopniu 2., 3., 4., a także następstw odległych (zastoinowa niewydolność krążenia, stany zatorowo-zakrzepowe, nowotwory macicy, wtórne białaczki i zespoły mielodysplastyczne). Uzyskane wyniki potwierdzają uprzednie spostrzeżenia z modelu komórkowego raka piersi, wykazujące pogorszenie efektu cytostatycznego w obecności tamoksyfenu i uznane zostały za wystarczające, by sekwencyjną chemiohormonoterapię uznać za standardowy sposób postępowania. Dr J.-M. Nabholz przedstawił wstępne wyniki (czas obserwacji: 0–49 mies., mediana: 33) badania klinicznego III fazy, w którym porównano skuteczność uzupełniającej chemioterapii FAC (5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid: 500/50/500 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tyg. dożylnie 6 cykli, N=746) i TAC (docetaksel, adriamycyna, cyklofosfamid: 75/50/500 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tyg. dożylnie 6 cykli, N=746) u chorych na raka piersi z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. Wykazano wyższość leczenia z zastosowaniem taksoidu w grupie chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych, zarówno w odniesieniu do okresu wolnego od objawów choroby (RR TAC/FAC= 0,50; 95 proc. CI=0,35–0,72; p=0,0002), jak i przeżycia całkowitego (RR TAC/FAC= 0,46; 95 proc. CI=0,26–0,80; p=0,006). U chorych leczonych według schematu TAC częściej rozpoznawano gorączkę neuropeniczną (24 proc. vs 2 proc.) i powikłania infekcyjne w 3. i 4. stopniu (2,8 proc. vs 1,3 proc.). Panel osiemnastu ekspertów poddał ocenie wyniki badania ATAC (*Adjuvant Tamoxifen Alone or in Combination*), przedstawione na San Antonio *Breast Cancer Conference* w grudniu 2001 r. Analizowano

przydatność prowadzonej przez 5 lat uzupełniającej hormonoterapii tamoksyfenem (N=3116), anastrozolem (N=3125) lub dwoma lekami jednocześnie (N=3125) w grupie chorych na raka piersi po menopauzie z obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych w tkance nowotworowej. Zastosowanie anastrozolu – w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – wiąże się ze statystycznie znamiennej redukcją ryzyka wznowy raka piersi lub zgonu (17,2 proc.) i zachorowań na raka przeciwstronnej piersi (70,0 proc.). Skojarzone leczenie tamoksyfenem i anastrozolem nie wykazało wyższości nad wyłącznym podawaniem tamoksyfenu. Uzyskane wyniki uznano za bardzo zachęcające, zbyt krótki okres obserwacji (mediana: 33 mies.) nie pozwala jednak na obecnym etapie badania uznać monoterapii anastrozolem za standardowy sposób leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi, choć może on być rozpatrzony u chorych doświadczających powikłań związanych ze stosowaniem tamoksyfenu (stany zatorowo-zakrzepowe, przerost i zmiany nowotworowe śluzówki macicy). Znamiennej redukcja zachorowań na raka przeciwstronnej piersi u leczonych anastrozolem potwierdza zasadność badań nad możliwościami wykorzystania leku w chemoprewencji raka piersi (rekrutacja chorych do badania IBIS-II pod auspicjami *International Breast Cancer Intervention Study* rozpoczęło się na początku 2002 r.).

W sesji edukacyjnej dotyczącej zakrzepicy u chorych na nowotwory wykłady wygłosili M.N. Levine, A. Kakar i F.R. Rickles, światowe autorytety w tej dziedzinie. Powszechnie wiadomo, iż w przebiegu nowotworów złośliwych i w trakcie ich leczenia dochodzi do wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia krwi i zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, co stanowi nie tylko groźne powikłanie choroby nowotworowej, ale także może mieć wpływ na miejscowy rozwój guza i tworzenie przerzutów odległych. Wobec powyższego podnosi się problem zapobiegania zakrzepicy u chorych na nowotwory. W tym celu stosuje się heparynę niefrakcjonowaną (UFH) lub obecnie częściej heparynę niskocząsteczkową (LMWH) bądź doustne antykoagulanty (warfaryna). W profilaktyce zakrzepicy pooperacyjnej proponuje się wydłużenie czasu podawania LMWH do 28 dni. Podejmowane są, z zachęcającymi wynikami, próby profilaktycznego stosowania LMWH oraz warfaryny u chorych otrzymujących chemioterapię. Brak jest, jak do tej pory, odpowiednich badań odnośnie wykorzystania antykoagulantów u chorych poddawanych radioterapii. W przypadku wystąpienia ostrej zakrzepicy żyłnej u chorego na nowotwór szczególnie polecane jest obecnie stosowanie LMWH z następowym podawaniem antagonistów witaminy K przez kilka miesięcy. Związki działające przeciwzakrzepowo wyda-

ją się też mieć pewne działanie przeciwnowotworowe (hamowanie rozwoju guza, hamowanie angiogenezy). Obecnie poszukuje się ponadto możliwości wykorzystania innych preparatów, np. inhibitorów czynnika VIIa, inhibitorów czynnika tkankowego, antagonistów czynnika Xa, czy też bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Sesję edukacyjną dotyczącą leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadzili L.M. DeAngelis, M.P. Mehta i R. Patchell. Stwierdzono, że obecnie obserwuje się wzrost częstości występowania przerzutów do OUN, głównie w przebiegu raków płuca, piersi, przewodu pokarmowego, układu moczowego i czerniaka złośliwego. Tylko u co czwartego chorego przerzuty do mózgu są pojedyncze. Istotne jest, aby mieć świadomość, że nawet badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego nie wykrywa wszystkich przerzutów – ok. 40 proc. zmian uznanych na podstawie NMR za pojedyncze jest *de facto* mnogimi. Nadal metodą z wyboru w leczeniu przerzutów do mózgu pozostaje radioterapia całego mózgu (WBRT), najczęściej 30 Gy w 10 frakcjach. Chorzy zaklasyfikowani do I grupy prognostycznej wg RTOG (pojedynczy przerzut wg NMR, KPS>70, wiek ≤65 lat, ze stabilizacją guza pierwotnego i brakiem innych przerzutów) powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu z następową radioterapią (WBRT) lub samodzielnej bądź skojarzonej z WBRT radiochirurgii (do 3 przerzutów). Rola chemioterapii w leczeniu przerzutów do mózgu ciągle pozostaje nieokreślona. Chemioterapia może mieć pewne znaczenie w przypadku przerzutów z raka piersi, drobnokomórkowego raka płuca czy nowotworów germinalnych. W doniesieniach oryginalnych znalazły się badania z zastosowaniem radiouczulaczy oraz temozolamidu (niedrobnokomórkowy rak płuc) i tenipozidu (drobnokomórkowy rak płuc) w skojarzonym leczeniu z radioterapią (nie wykazano istotnych korzyści).

W sesji edukacyjnej dotyczącej leczenia wznów płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi wykłady wygłosili S. Urba, D.J. Haraf i C. von Gunter. Nadal powszechnie akceptowaną formą terapii wznów oraz nowych pierwotnych nowotworów w obrębie uprzednio napromienianym jest leczenie chirurgiczne. O ile jest ono niemożliwe, podejmowane są próby ponownej radioterapii, przy czym powinno się dążyć do podania możliwie największej dawki, gdyż wysokość dawki koreluje z długością przeżyć. Ponadto lepsze wyniki uzyskuje się stosując równoczesową radiochemioterapię (5-fluorouracyl lub hydroksymocznik jako radiouczulacze, chemioterapia oparta na cisplatinie). Natomiast samodzielna chemioterapia ma charakter wyłącznie paliatywny, nie wydłuża przeżyć

(maksymalna odpowiedź 30 proc. dla 5-fluorouracylu z cisplatiną lub karboplatiną i 40 proc. dla paklitakselu; średnie przeżycie 4–6 mies.). W leczeniu glejaków wielopostaciowych podejmowane są próby zastosowania nowych cytostatyków (tirapazamid, topotekan, paklitaksel, talidomid,  $\beta$ -interferon), ale żaden z nich, oprócz  $\beta$ -interferonu, nie wpływa na przeżycia. Nadal najbardziej polecanym lekiem pozostaje BCNU w skojarzeniu z radioterapią. W przyszłości mogą być podejmowane próby kojarzenia kilku leków.

Przedstawiono wyniki randomizowanego badania III fazy dotyczącego eskalacji dawki w radioterapii raka gruczołu krokowego. Podwyższenie dawki całkowitej z 70 Gy do 78 Gy powoduje wzrost 6-letnich przeżyć wolnych od choroby odpowiednio z 64 proc. do 70 proc. Zasadnicza różnica dotyczy chorych z wyjściowym poziomem PSA >10 ng/ml (odpowiednio 43 proc. i 62 proc. 6-letnich przeżyć). Powikłania ze strony odbytnicy były częstsze w grupie chorych, którzy otrzymali dawkę 78 Gy (26 proc. powikłań 2. lub wyższego stopnia wobec 12 proc. w drugim ramieniu). Polecane jest takie planowanie leczenia, aby nie więcej niż 25 proc. odbytnicy otrzymało dawkę wyższą niż 70 Gy. Omawiano także wyniki badania RTOG-9413, którego celem było porównanie skuteczności klinicznej radioterapii na obszar gruczołu krokowego i regionalnych węzłów chłonnych oraz hormonoterapii w różnych sekwencjach w stosunku do napromieniań w grupie chorych z wysokim ryzykiem rozsiewu węzłowego (N=1292). Wykazano wyższość radioterapii z objęciem węzłów chłonnych miednicznych (prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat bez objawów choroby w porównaniu do populacji napromienianej na obszar stercza wyniosło odpowiednio: 56 proc. i 46 proc.,  $p=0,01$ , odsetek powikłań popromiennych 3. stopnia 4 proc. vs 2 proc.,  $p=0,08$ ) oraz hormonoterapii podjętej przed napromieniem w porównaniu do zastosowanej po radioterapii (odpowiednio: 53 proc. vs 48 proc.,  $p=0,03$ ). Szczególny zysk kliniczny odnieśli chorzy poddani hormonoterapii przed napromieniem obejmującym obszar miednicy vs pozostali (odsetek przeżyć wolnych od objawów choroby 61 proc. i 49 proc., odpowiednio,  $p=0,005$ ).

Przedstawiono wyniki trzech badań (II i III fazy), dotyczących różnych sekwencji radiochemioterapii miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, nawet osoby powyżej 70. roku życia, odnoszą największą korzyść z równoczesowej radiochemioterapii (konwencjonalna radioterapia do dawki całkowitej 60–63Gy w połączeniu z cisplatiną i vinorelbina lub winblastyną lub karboplatiną z paklitakselem). Leczenie to poprawia kontrolę miejscową i wydłuża średnie przeżycia. Powi-

kłania, głównie ze strony przełyku, przy równoczesowej radiochemioterapii są częstsze, ale akceptowalne.

Przedstawiono szereg doniesień dotyczących radiochemioterapii nowotworów regionu głowy i szyi. Wydaje się, iż tylko równoczesowa radiochemioterapia oparta na cisplatynie może przynieść wymierne korzyści. Potrzebne jednak są dalsze badania, np. z zastosowaniem taksanów czy karboplatyny. W miejscowo zaawansowanych nowotworach podstawy języka, ustnej części gardła i krtani odpowiednio dobrana radiochemioterapia przynosi dosyć dobre rezultaty i może stać się postępowaniem alternatywnym do okaleczającego leczenia chirurgicznego. Natomiast badanie RTOG III fazy dotyczące radioterapii pooperacyjnej w nowotworach regionu głowy i szyi (przy braku radykalizmu miejscowego) wykazało brak zasadności kojarzenia radioterapii z chemioterapią. Cisplatyna podawana równocześnie z konwencjonalną radioterapią (do 60–66 Gy) powodowała wzrost częstości powikłań bez poprawy wyników leczenia miejscowego i przeżyć całkowitych.

Z uwagi na rozległość przedstawianych w trakcie konferencji zagadnień, powyższe sprawozdanie stanowi jedynie próbę przybliżenia ogromu poruszanych problemów klinicznych. W tym kontekście szczególnie cenna wydaje się podjęta w ośrodku gdańskim inicjatywa organizowania corocznych polskich edycji spotkania po konferencjach ASCO.

lek. med. **Janusz Wojtacki**  
Oddział Radioterapii  
Szpitala Morskiego im. PCK  
w Gdyni

dr med. **Monika Rucińska**  
Zakład Onkologii  
Akademii Medycznej  
w Białymstoku

lek. med. **Monika Nowaczyk**  
Wojewódzka Poradnia Onkologiczna  
w Gdańsku