

Najnowsze spojrzenia na leczenie zmian przerzutowych w kośćcu oraz nowe propozycje optymalnej terapii w przebiegu raka piersi

Sprawozdanie ze zjazdu *Targeting breast cancer with care*,
Praga 6–8 lutego 2004 r.

*Recent targets in the treatment of bone metastases
and optimising chemotherapy in breast cancer.*

*A report on the "Targeting breast cancer with care" conference
Prague, 6-8 February 2004*

Wysoka zachorowalność na raka piersi jest obecnie jednym z największych problemów zdrowotnych współczesnego świata, dlatego też blisko 600 specjalistów z dziedziny onkologii, ginekologii i chirurgii z różnych krajów spotkało się na konferencji naukowej w Pradze, aby ocenić nowe możliwości terapii.

Pierwszy dzień konferencji był poświęcony najnowszym osiągnięciom w zakresie terapii zmian przerzutowych do kośćca w przebiegu raka piersi. Sesję tę poprowadził prof. Bengt Bergstrom z Instytutu w New Jersey, USA. Prezentacje rozpoczął prof. Pierfranco Conte z uniwersytetu w Modenie, omawiając epidemiologię raka piersi w populacji światowej. Przedstawił również częstość występowania zmian przerzutowych w kośćcu w przebiegu różnych nowotworów, uwzględniając wysoką pozycję raka piersi na tej liście. Zaprezentował kliniczne aspekty powikłań związanych z zajęciem kośćca. Omówił mechanizm działania bifosfonianów, ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa [1]. Prof. Coleman z *Weston Park Hospital of Sheffield* w Wielkiej Brytanii położył szczególny nacisk na konieczność poprawy profilu bezpieczeństwa w zakresie redukcji nefrotoksyczności związanej z podawaniem bifosfonianów. Prof. Debu Tripathy z *University of Texas* przedstawił ocenę skuteczności nowego bifosfonianu 3. generacji – ibandronate. Na podstawie trzech wieloośrodkowych badań klinicznych III fazy oszacowano skuteczność ibandronatu (Bondronatu) poprzez ocenę możliwości zapobiegania powikłaniom kostnym [2, 3]. Badania te wykazały znamienne zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowych incydentów kostnych w trakcie te-

rapii preparatem Bondronat w stosunku do *placebo*. Ze względu na wstępne potwierdzenie korzyści z zastosowania nowego bifosfonianu – obecnie są prowadzone badania porównujące jego skuteczność z innymi bifosfonianami III generacji (Zoledronian).

Kolejna sesja dotyczyła korzystnego wpływu ibandronatu na komfort życia chorego, poprzez szybkie zmniejszenie bólu kostnego (w ciągu pierwszych 3 dni od zastosowania leczenia). Podanie dożylnego Ibandronatu pozwoliło na zmniejszenie dawek stosowanych wcześniej leków opioidowych, jak również spowodowało znaczącą poprawę u chorych z bólem opornym na opioidy [4]. Zagadnienie to będzie szerzej zaprezentowane na 4. *Europejskiej Konferencji Raka Piersi* w Hamburgu w marcu 2004 r.

W kolejnej prezentacji poruszono – znaczący z punktu widzenia klinicysty – problem tolerancji oraz bezpieczeństwa długotrwałej terapii bifosfonianami przy jednoczesnym stosowaniu innego systemowego leczenia, obciążonego znaczną toksycznością. Przeanalizowano poznane dotychczas skutki uboczne związane z długotrwałym stosowaniem bifosfonianów: nefrotoksyczność w przypadku stosowania pamidronianu czy zoledronianu we wlewach dożylnych oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe w trakcie leczenia doustnym clodronianem. W randomizowanym badaniu III fazy [2] wykazano, że ibandronate stosowany zarówno doustnie, jak i dożylnie ma podobny profil tolerancji, zbliżony do stosowanego w badaniu *placebo*. Zaobserwowano znamienne mniejszą nefrotoksyczność w porównaniu z pamidronianem i zoledronianem [5]. Dwuletnia obserwacja ibandronatu podawanego w 15-minutowych wlewach nie

wykazała istotnych statystycznie różnic pod względem nefrotoksyczności w porównaniu z *placebo* [2]. Te wstępne obserwacje pozwalają na zastosowanie ibandronianu w dawce zredukowanej u osób z potwierdzonym ubytkiem funkcji nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Umożliwiają także dalsze stosowanie ibandronatu u chorych poddanych potencjalnie nefrotoksycznemu leczeniu systemowemu. Dotyczy to szczególnie sytuacji, w której klinicysta musiałby zrezygnować z terapii bifosfonianami, z powodu potwierdzonej nefrotoksyczności u chorego z czynnym procesem nowotworowym w obrębie układu kostnego. Zastosowanie ibandronatu nie zwalnia jednak lekarzy z konieczności monitorowania parametrów wydolności nerek.

Inne znaczące korzyści związane z wprowadzeniem nowego bifosfonianu wynikają z możliwości zastosowania terapii sekwencyjnej: w przypadku ostrego bólu – w początkowej fazie leczenia stosowanie ibandronatu dożylnie, a następnie – po ustąpieniu silnych dolegliwości bólowych – ibandronatu w postaci doustnej, wykazującej taką samą skuteczność, co forma dożylna [6].

W czasie sesji interaktywnej, podsumowującej pierwszy dzień konferencji ogół zgromadzonych doszedł do wniosku, iż ibandronat może stać się nowym krokiem na drodze do osiągnięcia poprawy tolerancji oraz wzrostu skuteczności terapii występujących w przebiegu raku piersi zmian przerzutowych w obrębie układu kostnego.

Drugi dzień obrad był poświęcony chemioterapii doustnej raka piersi z wykorzystaniem Capecytabiny. Prof. Chris Twelves z *University of Bradford* w Wielkiej Brytanii przedstawił interesujące wyniki badania, porównującego skuteczność leczenia skojarzonego Docetaxelem z Capecytabiną i monoterapii Docetaxelem. Wykazano znaczące wydłużenie przeżycia w grupie chorych przyjmujących te 2 leki jednocześnie [7]. Profil toksyczności w obu ramionach badania był porównywalny.

Inne zaprezentowane tego dnia badania potwierdzały wysoką skuteczność Capecytabiny w kombinacji z dotychczas już stosowanymi chemioterapeutykami (Vinorelbina, Paclitaxel). Obserwowano jej większą skuteczność przy równoczesnym braku istotnego wpływu na profil toksyczności zastosowanej terapii [10, 11]. Capecytabina zastosowana w monoterapii rozlanego raka piersi wykazywała przewagę w stosunku do paclitaxelu oraz schematu chemioterapii CMF [8, 9]. Potwierdzona jest skuteczność Capecytabiny w leczeniu uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu terapii taxoidami i antracyklinami, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa, minimalnej toksyczności oraz pozytywnym wpływie na jakość życia pacjentów.

Zaprezentowano również próby zastosowania Xelody w kombinacjach z innymi chemioterapeutykami

w leczeniu wczesnych postaci raka piersi, w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej. Wstępne doniesienia wydają się być obiecujące [12]. Obecnie trwa na świecie kilka dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych II i III fazy z nowym zastosowaniem Capecytabiny (GEPATRIO w Niemczech, MDACC i NSABP B27R w Stanach Zjednoczonych, ETOC II we Włoszech). Wstępne doniesienia będą zaprezentowane na dorocznej konferencji ASCO 2004 w Nowym Orleanie.

Trzeci dzień obrad rozpoczęła sesja, dotycząca zastosowania biologii molekularnej w praktyce onkologicznej. Prof. Yosef Yarden z *Weizmann Institute of Science* w Rehovot w Izraelu przedstawił mechanizmy biologiczne, prowadzące do powstania nowotworu. Poprzez przedstawienie szlaku kancerogenezy ukazał on zróżnicowany charakter każdego nowotworu oraz istniejące możliwości identyfikacji molekularnej, które mogą być kluczem do zastosowania celowanej, indywidualnej terapii. Prof. Lajos Pusztai z *University of Texas MD Anderson Cancer Center* w Houston przedstawił, jaki wpływ może mieć diagnoza molekularna na dalsze losy pacjenta [13]. Obecnie takim uznanym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym jest ocena ekspresji receptora HER2 w raku piersi. Jest to jeden z pierwszych przykładów łączących diagnostykę molekularną z praktyczną możliwością zastosowania odpowiedniej terapii (trastuzumab). Prof. Alison Jones z *Royal Free Hospital* w Londynie zaprezentowała dotychczas potwierdzone możliwości zastosowania preparatu Herceptin (trastuzumab), jego profil efektywności oraz toksyczności. Wykazała, że największe korzyści z zastosowania trastuzumabu w terapii pierwszej linii rozlanego raka piersi odnoszą pacjentki, u których stosowano przeciwciała monoklonalne w połączeniu z taxanami. Uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia, czasu wolnego od progresji choroby oraz zwiększenia całkowitej odpowiedzi na leczenie [14]. Potwierdzona toksyczność trastuzumabu to przede wszystkim reakcja wczesna – alergiczna, w trakcie trwania wlewu dożylnego oraz późna – związana z zastoinową niewydolnością krążenia, która wystąpiła u 2,7 proc. badanych. Z tego powodu w czasie terapii trastuzumabem konieczne jest stałe monitorowanie objawów klinicznych, przede wszystkim parametrów wydolności mięśnia sercowego.

Po ogólnym wstępie prof. Brian Leyland-Jones z *McGill Comprehensive Cancer Center* w Montrealu w Kanadzie, zaprezentował interesujące wyniki badania porównującego parametry farmakokinetyczne trastuzumabu we krwi pacjenta, w przypadku podawania preparatu cotygodniowo (dawka 2 mg/kg) oraz w odstępach 3-tygodniowych (dawka 6 mg/kg). Obserwacja wykazała porównywalne stężenia trastuzumabu i przede wszystkim porównywalny efekt w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia [15]. Nowa możliwość dawkowania prepara-

tu Herceptin przemawia za poprawą komfortu życia pacjenta i jest obecnie poddawana analizie, jako wariant późnej przedłużonej terapii trastuzumabem.

W drugiej części sesji przedstawiono nowe możliwości zastosowania trastuzumabu m.in. w terapii adjuwantowej. Zaprezentowano wstępne obserwacje z trwających obecnie kilku randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych III fazy (HERA, BRIRG 006, NSABP B-13, *Intergroup trial* N9831). Wstępne doniesienia dotyczą przede wszystkim potencjalnej kardiotoxyczności terapii. Nie wskazują one jednak na istotne pogorszenie parametrów wydolności mięśnia sercowego w stosunku do wartości przewidywanych. Łączna ocena kardiotoxyczności będzie zaprezentowana na dorocznej konferencji ASCO 2004 w Nowym Orleanie. Analiza korzyści wynikających z zastosowania trastuzumabu w terapii neoadjuwantowej pojawi się ok. 2007 r.

Trzydniowa konferencja poświęcona terapii raka piersi przedstawiła nowe interesujące i bardzo obiecujące kierunki leczenia. Zwrócono szczególną uwagę na najnowsze trendy, związane z indywidualizacją terapii, poprzez wykorzystanie diagnostyki molekularnej nowotworów. Każde z takich naukowych spotkań może być nie tylko podsumowaniem dotychczasowych światowych osiągnięć, ale także stać się bogatą inspiracją dla dalszych poszukiwań.

PIŚMIENNICTWO

- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. *Systematic review of role of biphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer*. Br Med J 2003; 27: 469.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. *Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patient with breast cancer and bone metastases*. Ann Oncol 2003; 14: 1399-405.
- Tripathy D, Body JJ, Diel IJ, et al. *Intravenous and oral daily ibandronate: efficacy in reducing skeletal complications in patient with metastatic bone disease from breast cancer*. Eur J Cancer 2003; 1 (Suppl. 5): S141 (Abstract 462).
- Bergstrom B, Body JJ, Diel IJ, et al. *Alleviation of bone pain with oral and intravenous ibandronate in women with metastatic breast cancer*. Eur J Cancer 2003; 1 (suppl. 5) S 136.
- Chang JT, Green L, Beitz J, et al. *Renal failure with the use of Zoledronic Acid*. N Engl J Med 2003; 349: 1676-9.
- Body JJ, Diel IJ, Bergstrom B, et al. *Safety of an intravenous loading dose of ibandronate followed by daily oral dosing in metastatic bone disease: result of an open-label study*. Abstract submitted to the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, Louisiana, USA. 5-8 June 2004.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patient with advanced breast cancer, phase III trial result*. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-23.
- Talbot D, Moiseyenko V, Van Bello S, et al. *Randomized, phase II trial comparing oral capecitabine with paclitaxel in patient with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracycline*. Br J Cancer 2002; 86: 1367-72.
- O'Shaughnessy J, Harsland T, Kimmel G, et al. *Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer*. Ann Oncol 2001; 12: 1247-54.
- Stuart N, Lind M, Howell SA, et al. *Capecitabine in combination with paclitaxel in patient with previously treated anthracycline advanced breast carcinoma*. Proc Am Oncol 2003; 22: 46 (Abstr 183).
- Perez-Manga G, Lluch A, Alba E, et al. *Capecitabine plus Vinorelbine in advanced breast cancer: first result of a phase III trial*. Breast Cancer Res Treat 2000; 64: 124 (Abstr 535).
- Bonnefoi H, Biganzoli L, Mauriac L, et al. *An EORTC phase I study of capecitabine (Xeloda) in combination with fixed doses of cyclophosphamide and epirubicin (CEX) as primary treatment for large operable or locally advanced/inflammatory breast cancer*. Eur J Cancer 2003; 39: 1277-83.
- Pusztai L, Esteva FJ, Sahin AA, et al. *Assisting in diagnosis and prognosis of breast cancer*. Clin Cancer Res 2003.
- Slaman DJ, Leyland-Jones B, Shan S, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2*. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: S47 (Abstr 217).
- Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. *Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel*. J Clin Oncol 2003; 21: 3965-71.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Małgorzata Stelmaszuk

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

e-mail: margo128@wp.pl