



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



Krzysztof Tomasiewicz, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik,
Krzysztof Giannopoulos, Iwona Hus, Piotr Rutkowski

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Bożena Cybulska-Stopa, Adam Antczak, Dariusz M. Kowalski, Beata Kos-Kudła,
Tomasz Kubiś, Przemysław Leszek, Adam Maciejczyk, Jarosław Reguła,
Paweł Wiechno, Piotr Rutkowski

Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory

Common statement of experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients

Grzegorz Rosiak, Maciej Krzakowski, Krzysztof Milczarek, Dariusz Konecki, Olgierd Rowiński

Termoablacja mikrofalowa przerzutów raka jelita grubego do płuc — pierwsze polskie doświadczenia

Microwave ablation of colorectal cancer lung metastases — the first experience in Poland

Mohamad Arif, Mardiah Suci Hardianti, Nurina Tyagita, Azizah Hikma Safitri

β -blokery w terapii nowotworów: wykazanie korzyści

Benefits of β -blockers in cancer treatment

Agnieszka Kolańska-Ćwikła

Terapia radioligandowa — personalizacja leczenia chorych z nowotworami neuroendokrynnymi

Radioligand therapy — personalized treatment for patients with neuroendocrine tumors

Monika Dudzisz-Śledź, Anna Waszczuk-Gajda

Selineksor w leczeniu nowotworów ginekologicznych

Selinexor in the treatment of gynecological cancers

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



Nowość w internetowej księgarni medycznej

Onkologia kliniczna, tom 1 wydanie II

Pod redakcją:

*Macieja Krzakowskiego,
Piotra Potemskiego,
Piotra Wysockiego*



PARTNERZY



ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Polskiej Grupy Raka Płuca

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
dr hab. med. n. Tomasz Kubiowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziław Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr hab. n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>



22-6135.002.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 95 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 190 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o., BNP Paribas Bank Polska SA
70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej VM Media Group sp. z o.o., e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2023 Via Medica

Levofolic[®]
50 mg/ml

Levofolic[®] W PRAKTYCE ŁATWIEJ

- ▶ JEDYNY LEWOFOLINIAN SODU
DOSTĘPNY W POLSCE
- ▶ WYGODNY DO STOSOWANIA
W INFUZORZE

medac

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Polskiej Grupy Raka Płuca

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2023, tom 9, nr 2

STANOWISKA EKSPERTÓW

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Krzysztof Tomaszewicz, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlak, Krzysztof Giannopoulos,

Iwona Hus, Piotr Rutkowski 77

Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory

Common statement of experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients

Bożena Cybulska-Stopa, Adam Antczak, Dariusz M. Kowalski, Beata Kos-Kudła, Tomasz Kubiś, Przemysław Leszek, Adam Maciejczyk, Jarosław Reguła, Paweł Wiechno, Piotr Rutkowski..... 85

PRACA ORYGINALNA

Termoablacja mikrofalowa przerzutów raka jelita grubego do płuc — pierwsze polskie doświadczenia

Microwave ablation of colorectal cancer lung metastases — the first experience in Poland

Grzegorz Rosiak, Maciej Krzakowski, Krzysztof Milczarek, Dariusz Konecki, Olgierd Rowiński 95

PRACE PRZEGLĄDOWE

β -blokery w terapii nowotworów: wykazanie korzyści

Benefits of β -blockers in cancer treatment

Mohamad Arif, Mardiah Suci Hardianti, Nurina Tyagita, Azizah Hikma Safitri..... 100

Terapia radioligandowa — personalizacja leczenia chorych z nowotworami neuroendokrynnymi

Radioligand therapy — personalized treatment for patients with neuroendocrine tumors

Agnieszka Kolasinska-Ćwikła 112

Selineksor w leczeniu nowotworów ginekologicznych

Selinexor in the treatment of gynecological cancers

Monika Dudzisz-Śledź, Anna Waszczuk-Gajda..... 122

MONALEESA-2: wpływ leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem na czas przeżycia całkowitego

MONALEESA-2: effect of ribociclib plus letrozole on overall survival in the treatment of advanced breast cancer

Roman Dubiański..... 128

OPISY PRZYPADKÓW

Masywne zmiany przerzutowe u chorej na ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi

— wybór optymalnej terapii

Massive metastases in ER-positive and HER2-negative breast cancer patient: the optimal therapy

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki 133

Długotrwałe przeżycie chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie KRAS

Long-term overall survival in a patient with non-small cell lung cancer with KRAS mutation

Izabela Chmielewska 137

Długotrwała korzyść kliniczna z leczenia sekwencyjnego u chorego z przerzutowym rakiem nerki

Long lasting clinical benefit achieved with sequential therapy in patient with metastatic renal-cell carcinoma

Bożena Sikora-Kupis 141

Pierwotny rak płaskonabłonkowy odbytnicy

Squamous cell carcinoma of rectum

Katarzyna Śmiełek-Kania, Ewa Anna Kosakowska, Bogumiła Orzechowska-Buczek, Tadeusz Pieńkowski.... 146

Jedyny folinian stosowany wszechstronnie:

- ▶ może być podany w jednym wlewie z 5-FU* lub osobno jak inne foliniany,
- ▶ może być podany w bolusie i bez rozcieńczania lub we wlewie po rozcieńczeniu jak inne foliniany.

Ogranicza podaż jonów Ca^{++} i objętość płynów.

Skracza czas chemioterapii i czas pobytu w oddziale dziennym.

Proste przygotowanie do podania.

PROSTE DAWKOWANIE: 50% dawki racemicznych folinianów.



SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU: LevoFolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. 1 ml roztworu zawiera 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego. Fiolki 1ml, 4ml i 9ml. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** • W zmniejszaniu objawów toksyczności i zapobieganiu działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i dzieci, • W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** **L-folinian disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym** Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazywania dawki uważanej za optymalną. Przykładowe schematy stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego. **Schemat dwumiesięczny:** dawka 100 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, następnie bolus 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu (600 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tyg. w dniu 1. i 2. **Schemat tygodniowy:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie wlewu lub po zakończeniu wlewu l-folinianu disodu. **Schemat miesięczny:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci bolusa i.v. lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa i.v. przez 5 dni. W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem, może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy między cyklami, zależnie od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczających dawkę objawów toksyczności, podanych w charakterystyce produktu leczniczego 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki l-folinianu disodu. **Dzieci i młodzież** Dane nie są dostępne na temat stosowania takich terapii skojarzonych. **Ochronne stosowanie l-folinianu disodu podczas leczenia metotreksatem** zależy w dużym stopniu od dawkowania i drogi podania dużych i średnich dawek metotreksatu. Schemat leczenia metotreksatem jest wyznacznikiem dawkowania w leczeniu ochronnym l-folinianem disodu. Dawkowanie i drogę podania l-folinianu disodu najlepiej dostosować do zastosowanych dużych lub średnich dawek i sposobu podawania metotreksatu. Poniższe wytyczne mogą służyć za przykład schematów stosowanych u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci: u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, l-folinian disodu należy podawać pozajelitowo, gdyż wchłanianie jelitowe nie jest pewne. Dawki powyżej 12,5 – 25 mg kwasu l-folinowego należy podawać pozajelitowo w związku z możliwością nasycenia wchłaniania jelitowego l-folinianu disodu. Podawanie l-folinianu disodu jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m² pc., do rozważenia gdy w dawkach 100 mg - 500 mg/m² pc.. Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależą od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem, wystąpienia objawów działań toksycznych i indywidualnej zdolności do wydalania metotreksatu. Dawka początkowa kwasu l-folinowego z zasady wynosi 7,5 mg (3-6 mg/m² pc.) i podawana jest 12-24 godz. (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin przez 72 godziny. Po podaniu kilkunastu dawek pozajelitowo można rozpocząć podawanie doustne. Oprócz podawania l-folinianu disodu ważne jest podjęcie działań zapobiegających szybkie wydalanie metotreksatu, tj.: (a) alkalizacja moczu, tak aby pH było większe niż 7,0 przed wlewem metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów); (b) utrzymanie wydalania moczu na poziomie 1800-2000 cm³/m²/24h z pomocą płynów podawanych doustnie lub dożylnie w dniach 2, 3 i 4, po podaniu metotreksatu; (c) monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu, azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) i kreatyniny w dniach 2, 3 i 4. Pomiaru kontynuować aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu w osoczu poniżej 10⁻⁷ moli (0,1 mmol). Gdy wystąpi opóźnione wydalanie metotreksatu z powodu kumulacji płynu w trzeciej przestrzeni (obserwowana np. w postaci puchliny brzusznej lub wysięku do opłucnej), niewydolności nerek lub niedostatecznego nawodnienia mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. U pacjentów, u których występuje opóźnione początkowe wydalanie metotreksatu, może wystąpić odracalna niewydolność nerek. 48 godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu należy określić stężenie resztkowe metotreksatu. Jeśli jest większe niż ≥ 0,5 μmol/l, należy dostosować dawkowanie l-folinianu disodu w następujący sposób: **gdy stężenie resztkowe metotreksatu we krwi 48 godzin po rozpoczęciu podawania metotreksatu wynosi odpowiednio:** ≥ 0,5 μmol/l; ≥ 1,0 μmol/l; ≥ 2,0 μmol/l **to dodatkowa dawka kwasu l-folinowego podawana co 6 godzin przez 48 godzin aż do uzyskania wartości stężenia metotreksatu poniżej 0,05 μmol/l** odpowiednio: 7,5 mg/m² pc.; 50 mg/m² pc.; 100 mg/m² pc. **SPOSÓB PODAWANIA:** l-folinian disodu należy podawać wyłącznie dożylnie, nierozcieńczony w postaci wstrzyknięcia lub jako wlew po rozcieńczeniu. l-folinianu disodu nie wolno podawać dooponowo. **PRZECIWSKAZANIA:** Zdiagnozowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. l-folinian disodu nie jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości złośliwej lub innych postaci niedokrwistości spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂. Pomimo możliwości remisji hematologicznej, nadal postępuje progresja objawów neurologicznych. l-folinian disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku: • istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu; • ciężkiej biegunki. Leczenie l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy o jakimkolwiek nasileniu aż do zupełnego ustąpienia takich objawów. Należy szczególnie obserwować pacjentów z biegunką aż do ustąpienia biegunki, możliwe gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta prowadzące do zgonu. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Leku nie wolno podawać dooponowo. Dooponowe podanie kw. l-folinowego po dooponowym przedawkowaniu metotreksatu zakończyło się zgonem pacjenta. Leczenie l-folinianem disodu może maskować objawy niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂. Wiele leków cytotoksycznych – pośrednich lub bezpośrednich inhibitorów syntezy DNA (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina) – prowadzi do makrocytozy. Takich przypadków makrocytozy nie należy leczyć l-folinianem disodu. **U pacjentów z nadpętlami nadciśnieniowymi,** leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem lub imidami kw. bursztynowego istnieje ryzyko zwiększenia częstości napadów w związku ze zmniejszeniem stęż. przeciwpadaczkowego leku w osoczu. Podczas podawania i po zakończeniu podawania l-folinianu disodu zaleca się obserwację kliniczną, ewentualne monitorowanie stężeń w osoczu oraz, jeśli konieczne, modyfikację dawki przeciwpadaczkowego produktu leczniczego. **l-folinian disodu (5-fluorouracyl w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona lub zmieniona przez l-folinian disodu, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku lub wycieńczonych.** Do najczęściej występujących objawów należy leukopenia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, która może ograniczać dawkę. Podczas stosowania l-folinianu disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu należy częściowo zmniejszać w przypadku wystąpienia objawów toksyczności takich jak w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii. Objawy działania toksycznego na przewód pokarmowy są częściej obserwowane i mogą być bardziej nasilone, a nawet zagrażać życiu (szczególnie zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach leczenie polega na odstawieniu 5-fluorouracylu i l-folinianu disodu i leczeniu wspomagającym lekami podawanymi dożylnie. Terapii skojarzonej 5-fluorouracylem/l-folinianem disodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, niezależnie od ich nasilenia, aż do całkowitego ustąpienia wszystkich takich objawów. Biegunka może być objawem działania toksycznego na przewód pokarmowy i w związku z tym pacjenci z biegunką muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją aż do całkowitego ustąpienia objawów, ponieważ może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu. Jeśli pojawi się biegunka i (lub) zapalenie jamy ustnej wskazane jest zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów. Pacjentów należy pouczyć, aby niezwłocznie kontaktowali się ze swoim lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej (łagodne lub umiarkowane wrzody) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) dwa razy dziennie. Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, wycieńczonych lub poddanych wstępnej radioterapii, ponieważ takim pacjentom może zagrażać większe ryzyko ciężkich działań toksycznych. U takich pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu. **l-folinian disodu/metotreksat** Z wyjątkiem przypadków przedawkowania antagonistów kwasu foliowego, l-folinianu disodu nie należy podawać jednocześnie z przeciwnowotworowymi antagonistami kwasu foliowego (np. z metotreksatem) w celu zmiany lub przerwania klinicznych działań toksycznych, ponieważ działanie terapeutyczne antagonistów może być zniszczone. Przypadkowe przedawkowanie antagonistów folianów takich jak metotreksat należy leczyć niezwłocznie. W miarę wydłużania czasu pomiędzy podaniem metotreksatu a ochronnym zastosowaniem l-folinianu disodu maleje skuteczność l-folinianu disodu w zapobieganiu toksyczności metotreksatu. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest istotne dla określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia l-folinianem disodu. Opóźnione wydalanie metotreksatu może być powodowane przez kumulację w trzeciej przestrzeni, niewydolność nerek, niedostateczne nawodnienie lub podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów. W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. l-folinian disodu nie wpływa na niehematologiczne działania toksyczne metotreksatu takie jak nefrotoksyczność, wynikająca z wytrącania się metotreksatu i (lub) metabolitu w nerkach. Obecność istniejącej wcześniej lub wywołanej przez metotreksat zaburzenia czynności nerek potencjalnie wiąże się z opóźnieniem wydalania metotreksatu i może zwiększać potrzebę zastosowania większych dawek lub wydłużenia podawania l-folinianu disodu. Należy unikać nadmiernych dawek l-folinianu disodu, ponieważ może to pogarszać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów w OUN, gdzie folinian disodu gromadzi się po wielokrotnym podaniu. Oporność na metotreksat w wyniku zmniejszenia transportu przez błonę komórkową oznacza również oporność na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ obydwa produkty lecznicze wykorzystują taki sam mechanizm transportu. W przypadku wystąpienia nieprawidłowych badań laboratoryjnych lub klinicznych działań toksycznych zawsze należy brać pod uwagę możliwość stosowania przez pacjenta innych produktów leczniczych, które wchodzi w interakcje z metotreksatem (np. produkty lecznicze, które mogą zakłócać eliminację metotreksatu lub wiązanie z albuminami osocza). **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, Częstości:** Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100 do <1/100); Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); Bardzo często (≥1/1000 do <1/100); Bardzo rzadko (<1/1000); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Wszystkie wskazania terapeutyczne:** Zaburzenia układu immunologicznego: **Bardzo rzadko** - reakcje uczuleniowe obejmujące reakcje rzekomo-anafilaktyczne/anafilaktyczne i pokrzywkę; Zaburzenia psychiczne: **Rzadko** - bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek; Zaburzenia układu nerwowego: **Rzadko** - zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką; Zaburzenia żołądka i jelit: **Rzadko** - zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **Niezbyt często** - zgłaszano gorączkę po podaniu l-folinianu disodu w postaci roztworu do wstrzykiwań. **W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem** Profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem w związku z nasileniem działań toksycznych wywołanych przez 5-fluorouracyl. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: **Bardzo często** - niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki śmiertelne; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: **Nieznana** - hiperonemia; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: **Często** - erytrodyzestezja dionowo-podeszowych; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **Bardzo często** - zapalenie błony śluzowej, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej. **Schemat miesięczny** Zaburzenia żołądka i jelit: **Bardzo często** - wymioty i nudności **Schemat tygodniowy** Zaburzenia żołądka i jelit: **Bardzo często** - biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Dep. Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych UPL/WMPiB; Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 303, strona internetowa: <https://ismz.ozdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH; Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Niemcy; **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 14626 **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:** 21.05.2008; 06.03.2013; **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 04/2020; **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Leczniczo szpitalne – Lz. **REFUNDACJA:** LevoFolic w fiolkach 4ml i 9ml znajduje się w części „C” Wykazu leków refundowanych. *Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym”. Wysokość limitu finansowania (odpowiednio 4ml i 9ml): 58,97 i 132,68 zł. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego LevoFolic

Pełnej informacji o leku udziela:
medac GmbH Sp. z o.o., Oddział w Polsce, ul. Postępu 21 B, 02-676 Warszawa; tel.22 43 000 30, fax 22 43 000 31, kontakt@medac.pl www.medac.pl

* Zgodność potwierdzona w badaniach w połączeniu z produktem leczniczym Fluorouracil medac.

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

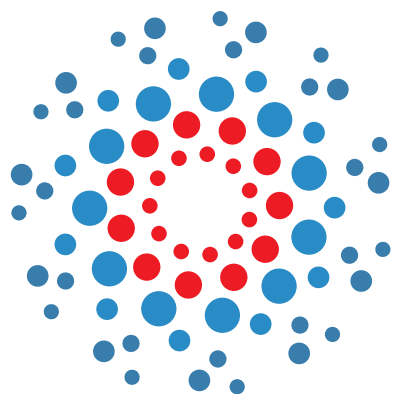
Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VII Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2022 a 31 maja 2023 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 euro (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXVI Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media Group sp. z o.o. z siedzibą w Gdańsku (80–180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS



onkoedu

Serwis dla lekarzy onkologów

Artykuły, wywiady, wykłady, materiały
pokonferencyjne — wszystko w jednym miejscu

Intuicyjna nawigacja — materiały
ułożone tematycznie

Kalendarium konferencji
onkologicznych

Virtual meetings — relacje
z kongresów, wykłady z konferencji



22-0012.001.002

www.onko.edu.pl

Rzetelne źródło wiedzy, odwiedź stronę i sprawdź!

Krzysztof Tomasiewicz¹, Alicja Dębska-Ślizień², Magdalena Durlik³, Krzysztof Giannopoulos⁴, Iwona Hus^{5, 6}, Piotr Rutkowski⁷

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

⁵Klinika Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

⁶Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁷Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomasiewicz K, Dębska-Ślizień A, Durlik M et al. Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Pojawienie się pod koniec 2019 roku nowego koronawirusa SARS-CoV-2 zmieniło rzeczywistość i wprowadziło poważne zagrożenie zdrowotne w skali globalnej. Pandemia COVID-19 spowodowała śmierć ponad 6 milionów osób, a liczba zakażeń oficjalnie zarejestrowanych wynosi 600 milionów. W Polsce zmarło 117 000 osób, a liczba zarejestrowanych infekcji przekroczyła 6 milionów, przy czym liczby te z pewnością nie odzwierciedlają wartości rzeczywistych. W ciągu ostatnich 2 lat zdefiniowano czynniki ryzyka ciężkiego COVID-19. Oprócz chorób układu krążenia, chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość) na liście tej znajdują się jednostki chorobowe, które wiążą się z upośledzeniem funkcji układu odporności albo z powodu samego procesu chorobowego, albo wskutek prowadzonego leczenia. Czynniki te w chwili obecnej mają podwójne znaczenie. Oprócz ryzyka ciężkiego przebiegu, sprządzają również ryzyko niedostatecznej odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19, często oznaczające brak jakiegokolwiek odporności swoistej.

Poniżej przedstawiono stanowisko ekspertów onkologii, hematologii, transplantologii (reprezentujących Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskie Towarzystwo Transplantacyjne) oraz chorób zakaźnych dotyczące sposobu postępowania profilaktycznego w grupie pacjentów immunoniekompetyentnych z uwzględnieniem chorych na nowotwory łagłe, hematologiczne oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i narządów łagłych. W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Zasadność wykorzystania wszystkich dostępnych obecnie form profilaktyki nie budzi jakichkolwiek wątpliwości, a pojawiające się liczne obserwacje kliniczne, w tym polskie, potwierdzają znaczenie właściwego postępowania zwłaszcza w tej grupie chorych. Dostępność szczepionek przeciwko COVID-19 oraz ewolucja wirusa — pojawienie się kolejnych subtypów wariantu omikron, daje nadzieję na stopniowe zmniejszenie umieralności. W przypadku omawianej

Adres do korespondencji: Prof. dr n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, e-mail: Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 77–84. Copyright © 2023 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567

grupy chorych nadal istnieje jednak ryzyko ciężkiego przebiegu i nieskuteczności powszechnie przyjętych zasad postępowania. Ponadto wynikające z infekcji SARS-CoV-2 wszelkie opóźnienia w terapii chorób podstawowych niosą ryzyko niekorzystnego rokowania.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u osób z nowotworami narządów litych

Wpływ typu nowotworu

Nowotwory lite *per se* w porównaniu z nowotworami hematologicznymi mają mniejszy wpływ na negatywny przebieg zakażenia SARS-CoV-2, jednak gorszy stan sprawności według ECOG oraz wyższy stopień zaawansowania nowotworu u chorych na nowotwory lite jest związany z większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 [1]. Ryzyko konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii i ryzyko zgonu wzrastają w tej grupie o około 50–66%. Oczywiście częściowo może to wynikać ze specyficznej struktury wiekowej chorych onkologicznych (chorzy w starszym wieku w porównaniu z populacją ogólną). Niezależnie od tego uważa się jednak, że zachorowanie na nowotwór lity stanowi niezależny czynnik większego ryzyka zgonu oraz hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu zakażenia SARS-CoV-2.

Szczególnie niebezpieczne skojarzenie, zwiększające ryzyko zgonu, stanowi COVID-19 z zajęciem obustronnym płuc i jednoczasowym nowotworem płuca, zarówno pierwotnym — rak płuca, jak i przerzutowym [2]. Potwierdził to również raport polski w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej „Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej”. Wśród chorych na nowotwory płuca i klatki piersiowej wskaźnik śmiertelności 30-dniowej przekraczał 23%, przy oczekiwanej śmiertelności 10,9% [SMR (*standardised mortality ratio*) = 2,27]. Również gorszy przebieg COVID-19 może być związany z nowotworami tytoniozależnymi [3]. Co więcej, negatywne następstwa przebytego COVID-19 dotyczą około 15% chorych na nowotwory złośliwe i mają niekorzystny wpływ na wyniki leczenia onkologicznego oraz konieczność przerwania/odroczenia terapii przeciwnowotworowej [4].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Aktywne leczenie systemowe chorych na nowotwory lite, zwłaszcza chemioterapia cytotoksyczna, jest związane z ryzykiem cięższego przebiegu infekcji SARS-CoV-2, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji oraz zgonu [1, 5–7]. Wyniki metaanalizy nie wykazały takiej zależności w przypadku leczenia ukierunkowanego molekularnie, immunoterapii czy radioterapii. Z kolei w wielu pracach, w tym metaanalizach, potwierdzono niekorzystny

wpływ aktywnego zakażenia SARS-CoV-2 na przebieg pooperacyjny leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory złośliwe [8, 9].

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych hematoonkologicznych

Wpływ typu choroby nowotworowej

Analizy dotyczące związku między rodzajem nowotworu a przebiegiem COVID-19 przyniosły sprzeczne wyniki, jednak w większości badań rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu [10], przekraczającym nawet 40%. W innych analizach większą śmiertelność obserwowano u chorych na chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i nowotwory z komórek plazmatycznych [11] lub zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [12]. W wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym ciężki przebieg COVID-19 (definiowany jako hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii lub przyjęcia na OIT) obserwowano u 65,6% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Odsetek śmiertelności wynosił 27,3% (38,4% u chorych z ciężkim COVID-19) [13]. W polskiej analizie obejmującej 192 chorych na CLL odsetek śmiertelności był również wysoki wynoszący 30% [14]. Stosunkowo spójne dane dotyczą łagodniejszego przebiegu COVID-19 u chorych na przewlekłe nowotwory układu krwiotwórczego, odsetkiem zgonów u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) wynoszącym 5,5% przy śmiertelności w ogólnej populacji wynoszącej 2,97% [15, 16]. Podobnie rozpoznanie Ph-ujemnego nowotworu mieloproliferacyjnego wiąże się z mniejszą śmiertelnością w porównaniu z innymi nowotworami [17].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Badania dotyczące wpływu określonego leczenia przeciwnowotworowego na przebieg COVID-19 nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. W metaanalizie obejmującej 34 badania rodzaj stosowanego leczenia nie wiązał się z ciężkością przebiegu COVID-19 ani zwiększonym ryzykiem zgonu [18]. W mniejszych badaniach wykazano, że leczenie przeciwciałami monoklonalnymi, zwłaszcza anty-CD20 wiązało się z większą śmiertelnością, dłuższym czasem hospitalizacji i wyższym ryzykiem zgonu [17].

Stosowanie chemioterapii na ogół nie wiąże się z gorszym rokowaniem [19], chociaż w jednym z badań obserwowano czterokrotnie większe ryzyko zgonu u pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu, na przykład: metotreksat w dużych dawkach, DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), eskalowany

BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), intensywna chemioterapia w leczeniu chorych na ostre białaczki, autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [autoHSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) i alloHSCT] [20, 21]. W wielośrodkowej prospektywnej analizie odsetek śmiertelności z powodu COVID-19 u chorych po HSCT wynosił 28,4%, przy czym nie wykazano różnicy w przeżyciu między chorymi po alloSCT i autoSCT [22]. Z jeszcze większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 wynoszącym nawet 41% [23] wiąże się immunoterapia CAR-T (*chimeric antigen receptor-T cells*).

Obecnie nie ma danych sugerujących, że leki stosowane w terapii chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), takie jak inhibitory kinazy tyrozynowej, hydroksymocznik, interferon alfa, anagrelid lub ruksolitynib zwiększają ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 lub ciężkiego przebiegu choroby.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych po transplantacji

Pacjenci po transplantacji narządów należą do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 nie tylko ze względu na osłabienie odpowiedzi immunologicznej spowodowane leczeniem immunosupresyjnym, ale również z powodu częstych chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroba niedokrwienna serca. Przebieg COVID-19 u biorców przeszczepu związany jest ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Dane z piśmiennictwa wykazują, że śmiertelność biorców przeszczepów w pierwszym roku pandemii wynosiła około 20%, w drugim roku (2021) obniżyła się do kilkunastu procent dzięki wprowadzeniu szczepień i skuteczniejszych leków, ale nadal jest wyższa niż w populacji ogólnej [24, 25].

Zarówno odpowiedź humoralna, jak i komórkowa na zakażenie SARS-CoV-2 jest słabiej wyrażona i szybciej zanika w porównaniu z osobami immunokompetentnymi. Podobnie odpowiedź na szczepienie jest gorsza i utrzymuje się krótko, stąd zalecana obecnie czwarta dawka szczepionki.

Nie ustalono optymalnego schematu immunosupresji u biorców przeszczepów zakażonych SARS-CoV-2, zatem redukcja immunosupresji zależy od przebiegu klinicznego. W przypadkach o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zaleca się odstawienie leku antyproliferacyjnego — mykofenolanu mofetylu, w ciężkich przypadkach zaleca się czasowe odstawienie leków immunosupresyjnych i stosowanie glikokortykosteroidów podawanych dożylnie. Po 14 dniach należy

powoli zwiększać immunosupresję. U pacjentów bez zakażenia nie należy zmieniać leczenia immunosupresyjnego [26, 27].

Dodatkowe terapie stosowane w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 mogą być stosowane u biorców przeszczepów z uwzględnieniem ich działań niepożądanych, interakcji lekowych i czynności nerek [28, 29]. Odpowiedź na szczepienie i na stosowane leczenie może ulegać zmianie wraz z pojawianiem się nowych mutacji wirusa [30, 31].

Skuteczność szczepień przeciwko COVID-19 u chorych onkologicznych

Osoby z nowotworami narządów litych

Szczepienia przeciwko COVID-19 są podstawową metodą zmniejszania ryzyka infekcji i ciężkiego przebiegu COVID-19 również w grupie chorych na nowotwory złośliwe lite [32]. Profil bezpieczeństwa szczepionek opartych na technologii mRNA jest bardzo dobry w tej grupie pacjentów [33]. Wytyczne międzynarodowe zalecają obecnie u chorych na nowotwory stosowanie szczepionek mRNA z dawką uzupełniającą i dawką przypominającą [34]. Przebyty pełny cykl szczepień zmniejsza istotnie ryzyko zgonu u tych chorych. U większości chorych dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 [34, 35], jednak wytwarzanie przeciwciał (odpowiedź serologiczna) występuje po dłuższym okresie czasu lub na niższym poziomie niż w populacji ogólnej [36, 37]. Zjawisko to jest szczególnie widoczne podczas aktywnej chemioterapii [38, 39]. U pacjentów z chorobami nowotworowymi szybciej dochodzi do spadku poziomu przeciwciał oraz wykładników odpowiedzi komórkowej, co przekłada się na mniejszą skuteczność ochronną szczepień. Dodatkowo dominacja w chwili obecnej wariantu omikron zmniejsza skuteczność szczepień z uwagi na różnice antygenowe szczepionki i aktualnego wariantu [40].

Osoby z nowotworami układu krwiotwórczego

Te same mechanizmy upośledzenia odporności towarzyszące rozrostowym nowotworom układu chłonnego i krwiotwórczego, które wiążą się z niekorzystnym przebiegiem infekcji w tym też COVID-19, mają również wpływ na suboptymalną odpowiedź na szczepienie przeciwko COVID-19. W porównaniu z osobami zdrowymi obserwowane są mniejsze stężenia przeciwciał, krótsze utrzymywanie się odpowiedzi poszczepiennej oraz upośledzenie funkcji przeciwciał [41]. W znacznej części dane z piśmiennictwa dotyczą wyłączenia poszczepiennej analizy wytwarzanych przeciwciał, nie odnosząc się do odporności komórkowej, co ogranicza pełne wnioskowanie kliniczne odnośnie skuteczności szczepień.

W polskiej analizie [42] porównano skuteczność szczepień w grupach dwóch nowotworów układu odpornościowego, ze znacznym upośledzeniem odporności: szpiczaka plazmocytozy (MM, *multiple myeloma*) i CLL. Obserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia przeciwciał u chorych na MM po drugiej dawce szczepienia podstawowego, znacznie większy w porównaniu z chorymi na CLL. Odpowiedzi przeciwciał w kohorcie CLL wyniosły 41% po drugiej dawce i wzrosły do 71% po 12 tygodniach od drugiej dawki szczepionki. Odsetek serokonwersji w kohorcie CLL nie wykazywał korelacji z wiekiem, stadium choroby lub płcią. Wyniki ostatnich badań wykazały także istotnie niższe poziomy przeciwciał u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe, szczególnie terapię CART (*chimeric antigen receptors therapy*) i procedury przeszczepiania szpiku. U chorych na MM leczonych terapią celowaną anty-CD38 lub BCMA (*B-cell maturation antigen*) oraz chorych na chłoniaki i CLL, leczonych immunochemioterapią anty-CD20 lub inhibitorami kinazy Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) obserwowano gorszą odpowiedź poszczepienną. Stampfer i wsp. [43] donosili o niższych poziomach przeciwciał u pacjentów, którzy otrzymywali sterydy, ale nie zaobserwowano tego w kohorcie polskich pacjentów.

Szczepionki przeciwko COVID-19 są skuteczne w indukowaniu wytwarzania przeciwciał i zwiększaniu poziomu przeciwciał anty-RBD (*receptor-binding domain*), które utrzymują się przez co najmniej 3 miesiące po podaniu drugiej dawki. Skuteczność szczepień zwiększa się o 30% w przypadku podania dawki przypominającej, a także wydłużony jest okres utrzymywania się przeciwciał.

Pacjenci po przeszczepieniu narządowym

U chorych dializowanych obserwowano nieco opóźnioną, ale dobrą odpowiedź na szczepienia [44, 45]. Pacjenci po transplantacji nerki odpowiadali na szczepienie zdecydowanie gorzej. Tylko u około 50% chorych uzyskiwano serokonwersję po dwudawkowym szczepieniu preparatem mRNA, a miano przeciwciał było wielokrotnie niższe niż u osób z populacji ogólnej [46, 47]. Czynniki negatywnie determinującymi odpowiedź humoralną oprócz starszego wieku chorych było leczenie immunosupresyjne, w szczególności jego siła i zastosowanie w protokole leczniczym indukcji przeciwciałami poliklonalnymi oraz stosowanie leków antyproliferacyjnych z grupy mykofenolanów w terapii podtrzymującej [48, 49]. Ze względu na powyższe dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie schematem dwudawkowym w populacji chorych leczonych nerkoza-
stępczo, w tym po przeszczepieniu, zaleca się podanie szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek i potraktowanie trzeciej dawki jako uzupełniającej

podstawowy cykl szczepień. Obecnie zalecany jest cykl podstawowy złożony z 3 dawek i czwartej dawki przypominającej po 5–6 miesiącach.

U chorych po transplantacji skuteczność kliniczna szczepień jest gorsza, co wynika z upośledzonej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (54% po drugiej, 67% po trzeciej dawce) [50].

Rekomendacje dotyczące zastosowania szczepionek przeciwko COVID-19 u osób immunoniekompetyentnych z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wydała już zalecenie dla rozszerzonej serii szczepień podstawowych (tj. trzeciej dawki) oraz dawki przypominającej (tj. czwartej dawki) dla osób z upośledzoną odpornością, dla wszystkich szczepionek przeciwko COVID-19. Dopuszcza się stosowanie dawek przypominających w postaci szczepionek homologicznych (ta sama platforma szczepionkowa) i heterologicznych (inna platforma szczepionkowa) [51, 52].

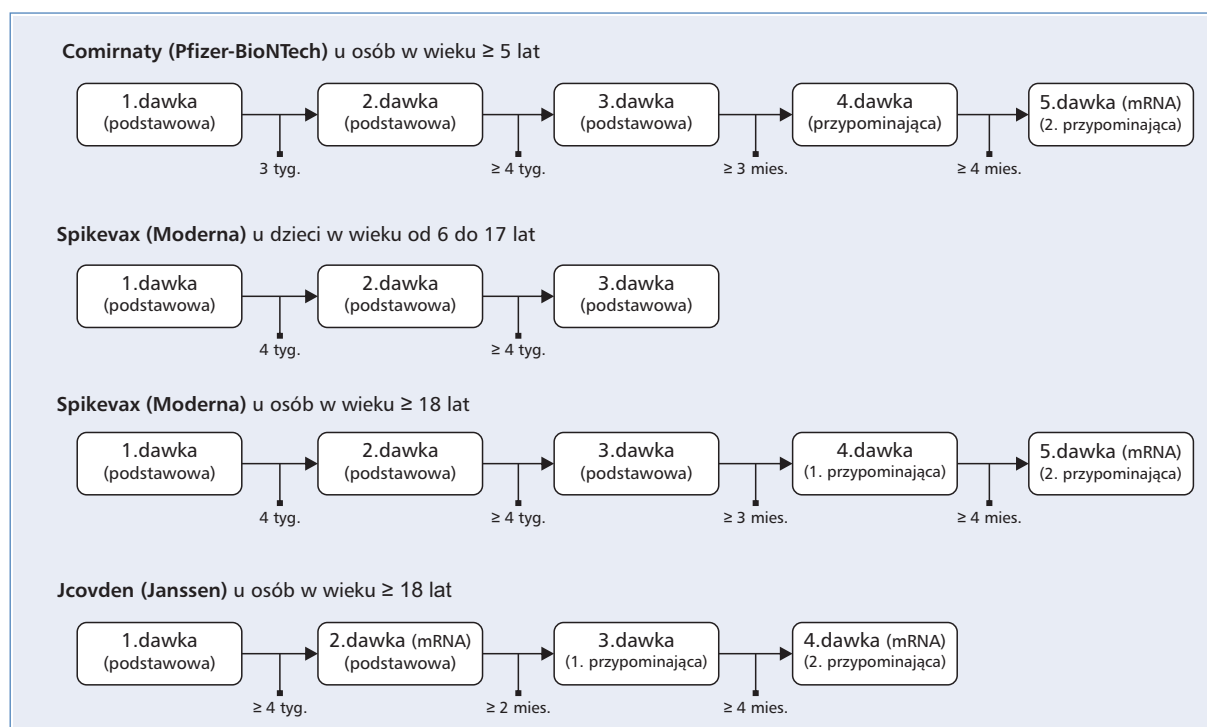
Na rycinie 1 przedstawiono zalecany schemat szczepień przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności.

Osobom w wieku co najmniej 12 lat należy podać dawkę przypominającą (czwartą) co najmniej 5 miesięcy po dawce uzupełniającej (trzeciej).

Jeżeli to możliwe, dawki szczepionki przeciwko COVID-19 należy podać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia immunosupresyjnego. Termin wykonania szczepienia przeciwko COVID-19 powinien uwzględniać aktualne lub planowane leczenie immunosupresyjne, a także optymalizację zarówno stanu klinicznego pacjenta, jak i odpowiedzi na szczepionkę.

Obecnie nie zaleca się wykonywania badań serologicznych lub badań parametrów odpowiedzi komórkowej w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19.

Do realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, należy użyć tego samego preparatu (tj. tego samego producenta). W wyjątkowych sytuacjach, kiedy nie można określić, którą szczepionkę mRNA podano jako pierwszą dawkę schematu podstawowego lub jeśli preparat ten nie jest dostępny, w celu dokończenia rozpoczętego schematu można podać każdą inną dostępną szczepionkę mRNA, zachowując odstęp co najmniej 28 dni między dawkami. U osób w wieku 18 lat i powyżej, w wyjątkowych sytuacjach, gdy pacjent otrzymał jako pierwszą dawkę szczepionkę mRNA, ale nie ma możliwości dokończenia rozpoczętego schematu tym samym preparatem lub inną szczepionką mRNA (np. z powodu przeciwwska-



Rycina 1. Rekomendacje czasu podania kolejnych dawek szczepionek przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności [opracowano na podstawie: mp.pl — szczepienia oraz <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinicalconsiderations/interim-considerations-us.html>]

zań), można rozważyć podanie 1 dawki szczepionki firmy Janssen/Johnson&Johnson (J/J&J) w odstępie przynajmniej 28 dni w celu dokończenia rozpoczętego schematu. Pacjentów, którzy po dawce szczepionki mRNA otrzymali w celu dokończenia rozpoczętego schematu dawkę szczepionki J/J&J, należy traktować jak osoby zaszczepione 1-dawkowym preparatem J/J&J.

Do realizacji szczepienia przypominającego można użyć dowolnego preparatu mRNA odpowiedniego dla wieku (realizując schemat heterologiczny). Do szczepienia drugą dawką przypominającą nie należy stosować preparatu Jcovden (J/J&J).

Szczepienie przeciwko COVID-19 zaleca się wszystkim osobom niezależnie od wcześniejszego przebycia zakażenia SARS-CoV-2 (objawowego lub bezobjawowego), i dotyczy to zarówno realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, jak i przypominającego. Zalecenie to dotyczy osób zakażonych SARS-CoV-2 przed szczepieniem przeciwko COVID-19 lub pomiędzy dawkami szczepienia.

Dodatkowe dawki przypominające dla osób z upośledzoną odpornością

Dodatkowe dawki przypominające poza pierwszą dawką przypominającą są obecnie oferowane w niektórych krajach (tj. czwarta dawka dla osób starszych

i piąta dawka dla osób z obniżoną odpornością). Dane na temat skuteczności tych dodatkowych dawek przypominających są nieliczne i nie pozwalają na prognozowanie czasu trwania dalszej ochrony. Dane dotyczące dodatkowych dawek przypominających są dostępne jedynie dla szczepionek mRNA [53].

Rekomendacje dotyczące immunoprofilaktyki biernej u osób immunoniekompetyentnych

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 25 marca 2022 roku zarejestrowała preparat Evusheld® zawierający skojarzenie dwóch przeciwciał (tiksagewimab oraz cilgawimab), o przedłużonym działaniu, w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 [54]. Preparat może być stosowany u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg. Warunkiem kwalifikacji jest brak aktualnego zakażenia SARS-CoV-2 i zdefiniowanego narażenia na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2 oraz obecność umiarkowanego lub ciężkiego deficytu odporności. Ten ostatni parametr, zgodnie z przytoczonymi powyżej danymi, może warunkować niewystarczającą odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciwko COVID-19. Ponadto preparat jest

przeznaczony dla osób, które nie mogą przyjąć żadnej dostępnej szczepionki przeciw COVID-19. Podanie preparatu Evusheld® należy rozważyć zwłaszcza u osób, które są szczególnie zagrożone ciężkim przebiegiem COVID-19.

Lek jest podawany we wstrzyknięciach domięśniowych i wykazuje aktywność neutralizującą wobec wariantu Omicron SARS-CoV-2, co jest unikalne w przypadku obecnie dostępnych przeciwciał monoklonalnych. Lek nie zastępuje szczepionki przeciw COVID-19 i nie należy go stosować u osób bez przeciwwskazań do szczepienia, u których spodziewana jest odpowiednia odpowiedź poszczepienna. Pacjenci, którzy byli szczepieni przeciwko SARS-CoV-2 mogą otrzymać Evusheld® najwcześniej po 2 tygodniach od ostatniej dawki szczepionki. Natomiast szczepienie może być wykonane niezależnie od momentu podania Evusheld®.

Aktualne zarejestrowane dawkowanie leku w Europie wynosi 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia domięśniowe.

Evusheld® został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego PROVENT. W tym badaniu III fazy z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeanalizowano zastosowanie tiksagewimabu/cilgawimabu w profilaktyce przedekspozycyjnej, w grupie 5197 osób. W ramieniu otrzymującym TIXA/CILGA zaobserwowano 77% zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawowego COVID-19 potwierdzonego pozytywnym wynikiem testu SARS-CoV-2 RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) w porównaniu z placebo po 3 miesiącach oraz 83% po 6,5 miesiąca obserwacji [55].

Evusheld® jest optymalną formą profilaktyki u pacjentów immunoniekompetentnych, u których odpowiedź na szczepienie jest niezadowalająca i krótkotrwała lub nie występuje. Działanie ochronne przeciwciał utrzymuje się co najmniej przez 6 miesięcy [56].

Stosowanie w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej innych przeciwciał monoklonalnych, takich jak bamłaniwimab/etesewimab lub kaziriwimab/imdewimab aktualnie nie jest uzasadnione ze względu na dominację wariantu Omikron SARS-CoV-2, który nie jest neutralizowany przez te przeciwciała.

Finansowanie

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów otrzymało granty edukacyjne firm Gilead i Astra Zeneca.

Polskie Towarzystwo Onkologiczne otrzymało grant edukacyjny od firmy Astra Zeneca.

Konflikt interesów

K.T.: honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitecie Doradczym od firm AbbVie, Gilead, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Promed, Roche bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

I.H.: honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitecie Doradczym od firm Roche, Pfizer, Gilead, Astra Zeneca bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

P.R.: honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitecie Doradczym od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Astra Zeneca, Sanofi, Amgen, Blueprint Medicines i Philogen bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

K.G.: dofinansowania na badania od firm Janssen, Abbvie, Astra Zeneca, Roche oraz honoraria za uczestnictwo w Komitecie Doradczym od firm Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Roche, Pfeizer, Sandoz.

M.D.: honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitecie Doradczym firm Accord, Astellas, Astra Zeneca, Chiesi, Sandoz, Novartis, Hansa, Sanofi.

A.D.-Ś.: wykłady dla firm Chiesi, Swixx, Bayer, Astellas, Sandoz, Astra Zeneca, Gradatim, Termedia, ViaMedica.

Piśmiennictwo

1. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 904–913, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7, indexed in Pubmed: 32479787.
2. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer.* 2020; 135: 242–250, doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.001, indexed in Pubmed: 32586724.
3. Mileham KF, Bruinooge SS, Aggarwal C, et al. Changes Over Time in COVID-19 Severity and Mortality in Patients Undergoing Cancer Treatment in the United States: Initial Report From the ASCO Registry. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(4): e426–e441, doi: 10.1200/OP.21.00394, indexed in Pubmed: 34694907.
4. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, et al. OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1669–1680, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00573-8, indexed in Pubmed: 34741822.
5. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020; 141: 92–104, doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.028, indexed in Pubmed: 33130550.
6. Park R, Lee SA, Kim SY, et al. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol.* 2021; 60(1): 13–19, doi: 10.1080/0284186X.2020.1837946, indexed in Pubmed: 33131376.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10241): 1907–1918, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9, indexed in Pubmed: 32473681.
8. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey J, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative

- SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020; 396(10243): 27–38, doi: 10.1016/s0140-6736(20)31182-x.
9. Zou C, Huang Y, Ma Y, et al. Re: A systematic review and meta-analysis: The effect of active cancer treatment on severity of COVID-19: Clinical outcomes of SARS-CoV-2-infected cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer*. 2021; 152: 245–247, doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.011, indexed in Pubmed: 34006431.
10. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1309–1316, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3, indexed in Pubmed: 32853557.
11. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. ITA-HEMA-COV Investigators. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–e745, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9, indexed in Pubmed: 32798473.
12. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. EPICOVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 168, doi: 10.1186/s13045-021-01177-0, indexed in Pubmed: 34649563.
13. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3444–3454, doi: 10.1038/s41375-021-01450-8, indexed in Pubmed: 34725454.
14. Pula B, Pruszczyk K, Pietrusza E, et al. Outcome of SARS-CoV-2-Infected Polish Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3), doi: 10.3390/cancers14030558, indexed in Pubmed: 35158826.
15. Breccia M, Abruzzese E, Accurso V, et al. COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report. *Br J Haematol*. 2022; 196(3): 559–565, doi: 10.1111/bjh.17890, indexed in Pubmed: 34636033.
16. Claudiani S. Is COVID-19 less severe in CML patients than in those with other haematological cancers? *Br J Haematol*. 2022; 196(3): 471–472, doi: 10.1111/bjh.17927, indexed in Pubmed: 34708401.
17. García-Suárez J, de la, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 133.
18. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020; 136(25): 2881–2892, doi: 10.1182/blood.2020008824, indexed in Pubmed: 33113551.
19. Aries JA, Davies JK, Auer RL, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2020; 190(2): e64–e67, doi: 10.1111/bjh.16852, indexed in Pubmed: 32420609.
20. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020; 105(5): 597–607, doi: 10.1111/ejh.13493, indexed in Pubmed: 32710500.
21. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020; 190(5): e279–e282, doi: 10.1111/bjh.16935, indexed in Pubmed: 32526039.
22. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(11): 2071–2076, doi: 10.1038/s41409-020-0919-0, indexed in Pubmed: 32404975.
23. Spanjaart AM, Ljungman P, de la Camara R, et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3585–3588, doi: 10.1038/s41375-021-01466-0, indexed in Pubmed: 34750508.
24. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5): 1526–1533, doi: 10.2215/CJN.00950208, indexed in Pubmed: 18701615.
25. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 3–8, doi: 10.1111/ajt.12093, indexed in Pubmed: 23464993.
26. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. NBVN Kidney Registry Group. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(2): 385–396, doi: 10.1681/ASN.2020060875, indexed in Pubmed: 33154174.
27. Willicombe M, Gleeson S, Clarke C, et al. ICHNT Renal COVID Group. Identification of Patient Characteristics Associated With SARS-CoV-2 Infection and Outcome in Kidney Transplant Patients Using Serological Screening. *Transplantation*. 2021; 105(1): 151–157, doi: 10.1097/TP.0000000000003526, indexed in Pubmed: 33196625.
28. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. UW COVID-19 SOT Study Team. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multi-center Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(11): e4090–e4099, doi: 10.1093/cid/ciaa1097, indexed in Pubmed: 32766815.
29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020; 20(11): 3140–3148, doi: 10.1111/ajt.16185, indexed in Pubmed: 32649791.
30. Chen JJ, Kuo G, Lee TH, et al. Incidence of Mortality, Acute Kidney Injury and Graft Loss in Adult Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(21), doi: 10.3390/jcm10215162, indexed in Pubmed: 34768682.
31. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MTC, et al. The Full Spectrum of COVID-19 Development and Recovery Among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021; 105(7): 1433–1444, doi: 10.1097/TP.0000000000003751, indexed in Pubmed: 33988335.
32. Mandal A, Singh P, Samadder A, et al. Vaccination of cancer patients against COVID-19: towards the end of a dilemma. *Med Oncol*. 2021; 38(8): 92, doi: 10.1007/s12032-021-01540-8, indexed in Pubmed: 34235592.
33. Romano E, Pascolo S, Ott P. Implications of mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination for cancer patients. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6), doi: 10.1136/jitc-2021-002932, indexed in Pubmed: 34117117.
34. Heudel P, Favier B, Assaad S, et al. Reduced SARS-CoV-2 infection and death after two doses of COVID-19 vaccines in a series of 1503 cancer patients. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1443–1444, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.012, indexed in Pubmed: 34333128.
35. Slomski A. Most Fully Vaccinated Patients With Cancer Have SARS-CoV-2 Antibodies. *JAMA*. 2021; 326(9): 800, doi: 10.1001/jama.2021.14707, indexed in Pubmed: 34547092.
36. Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, et al. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021; 7(10): 1507–1513, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2675, indexed in Pubmed: 34236381.
37. Zeng C, Evans JP, Reisinger S, et al. Impaired neutralizing antibody response to COVID-19 mRNA vaccines in cancer patients. *Cell Biosci*. 2021; 11(1): 197, doi: 10.1186/s13578-021-00713-2, indexed in Pubmed: 34802457.
38. Tang K, Wei Z, Wu Xi. Impaired serological response to COVID-19 vaccination following anticancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(10): 4860–4868, doi: 10.1002/jmv.27956, indexed in Pubmed: 35750492.
39. Bordry N, Addeo A, Jaksic C, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8): 1091–1098.e2, doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.009, indexed in Pubmed: 34214473.
40. Rizzo A, Palmiotti G. SARS-CoV-2 Omicron variant in cancer patients: an insight into the vaccine booster debate. *Future Oncol*. 2022; 18(11): 1301–1302, doi: 10.2217/fon-2022-0024, indexed in Pubmed: 35109688.
41. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021; 11(8): 142, doi: 10.1038/s41408-021-00534-z, indexed in Pubmed: 34376633.
42. Zaleska J, Kwasnik P, Paziewska M, et al. Response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer*. 2022 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ijc.34209, indexed in Pubmed: 35830214.
43. Stampfer SD, Goldwater MS, Jew S, et al. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3534–3541, doi: 10.1038/s41375-021-01354-7, indexed in Pubmed: 34326466.
44. Carr EJ, Kronbichler A, Graham-Brown M, et al. Review of Early Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination Among Patients With CKD.

- KidneyIntRep. 2021; 6(9): 2292–2304, doi: 10.1016/j.ekir.2021.06.027, indexed in Pubmed: 34250319.
45. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COVINEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(9): 797–801, doi: 10.20452/pamw.16069, indexed in Pubmed: 34351091.
 46. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COVINEPH Project. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(10), doi: 10.3390/vaccines9101165, indexed in Pubmed: 34696273.
 47. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021; 99(6): 1498–1500, doi: 10.1016/j.kint.2021.04.005, indexed in Pubmed: 33887315.
 48. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 9: 100178, doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100178, indexed in Pubmed: 34318288.
 49. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COVINEPH Project. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(10), doi: 10.3390/vaccines9101165, indexed in Pubmed: 34696273.
 50. Naylor KL, Kim SJ, Smith G, et al. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant.* 2022 [Epub ahead of print], doi: 10.1111/ajt.17095, indexed in Pubmed: 35578576.
 51. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>.
 52. WHO. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccination schedules. <https://www.who.int/news/item/16-12-2021-interim-recommendations-for-heterologous-covid-19-vaccine-schedules>.
 53. Grewal R, Kitchen S, Nguyen L, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study. , doi: 10.1101/2022.04.15.22273846.
 54. Evusheld ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_pl.pdf.
 55. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386(23): 2188–2200, doi: 10.1056/NEJMoa2116620, indexed in Pubmed: 35443106.
 56. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022 [Epub ahead of print], doi: 10.1111/ajt.17128, indexed in Pubmed: 35727916.

**Bożena Cybulska-Stopa^{1,2}, Adam Antczak³, Dariusz M. Kowalski⁴, Beata Kos-Kudła⁵,
Tomasz Kubiawski⁶, Przemysław Leszek⁷, Adam Maciejczyk^{2,8}, Jarosław Reguła^{9,10},
Paweł Wiechno¹¹, Piotr Rutkowski¹²**

¹Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

²Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

³Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁵Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶Klinika Onkologii i Immunoonkologii, Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie

⁷Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁹Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁰Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

¹¹Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹²Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, **Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego określające minimalne wymagania diagnostyczne w zakresie rozpoznawania i monitorowania wybranych powikłań terapii immunologicznych u chorych na nowotwory**

Common statement of experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Antczak A, Kowalski DM, et al. Common statement of experts of Polish Oncological Society, Polish Lung Cancer Group, Polish Society of Lung Diseases, Polish Society of Gastroenterology, Polish Society of Endocrinology and Polish Society of Cardiology for minimal requirements in diagnosis and monitoring of selected adverse events of immunotherapy in oncological patients. *Oncol, Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0040.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji: Prof. dr n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, e-mail: Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 85–94. Copyright © 2023 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567

Wstęp

Wprowadzenie do terapii onkologicznej nowej strategii leczenia — immunoterapii, polegającej na walce z chorobą nowotworową poprzez aktywację układu immunologicznego, przyczyniło się do znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych na nowotwory [1–4]. Lekami aktywującymi układ odpornościowy są przede wszystkim inhibitory punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), do których należą przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) oraz anty-PD-1/L1 (*anti-programmed cell death 1/ligand 1*). Obecnie zostały zarejestrowane przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) lub/i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) następujące ICIs: anty-CTLA-4 (ipilimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab), anty-PD-L1 (atezolizumab, awelumab, durwalumab) [4].

Problemem jest występowanie swoistych toksyczności związanych ze stosowaniem immunoterapii — tak zwanych powikłań immunologicznych (irAE, *immune-related adverse events*), które w części przypadków mogą być bardzo ciężkie lub nawet prowadzić do zgonu. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że obecnie ICIs coraz częściej stosowane są z innymi lekami, na przykład chemioterapią (rak płuca), lekami ukierunkowanymi molekularnie (rak nerki) lub są podawane łącznie (czerniak, rak płuca) [5], co może być przyczyną wzrostu ryzyka wystąpienia i nasilenia działań niepożądanych. Dlatego niezwykle ważna jest odpowiednia kwalifikacja chorych do terapii lekami immunologicznymi oraz odpowiednie ich monitorowanie. Wskazana jest również stała edukacja w tym względzie personelu medycznego oraz chorych i ich opiekunów.

W artykule przedstawiono wspólne stanowisko towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiej Grupy Raka Płuca, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego) określające minimalne wymagania diagnostyczne (parametry laboratoryjne i/lub obrazowe) w rozpoznawaniu, monitorowaniu oraz leczeniu najczęstszych powikłań leków immunologicznych u chorych na nowotwory złośliwe.

Zalecane postępowanie przed rozpoczęciem i w trakcie terapii immunologicznych ICIs

Zebranie dokładnego wywiadu, wykonanie odpowiednich badań dodatkowych przed rozpoczęciem oraz w trakcie immunoterapii ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa chorych podczas leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych. Należy zauważyć,

że powikłania immunologiczne mogą dotyczyć praktycznie każdego narządu i występować na różnych etapach leczenia (często nawet po zakończeniu immunoterapii) [6–11]. Za rozwój irAEs odpowiadają te same mechanizmy, za pomocą których immunoterapia wywiera działanie przeciwnowotworowe. Są to mianowicie aktywowane limfocyty T wymykające się ośrodkowej kontroli z powodu zahamowania punktów kontrolnych układu odpornościowego, co niestety może prowadzić do niekontrolowanego rozwoju irAEs. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że początkowo niewielkie objawy mogą ulec w krótkim czasie znacznemu nasileniu i prowadzić do ciężkiego przebiegu irAEs, dlatego niezwykle ważne jest wykonanie odpowiednich badań przed rozpoczęciem immunoterapii oraz monitorowanie chorych w trakcie leczenia. Zalecane postępowanie oraz badania przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii przedstawiono w tabeli 1.

Kolejnym aspektem jest potrzeba stałej edukacji chorych i ich bliskich (opiekunów) w zakresie możliwości wystąpienia i przebiegu irAEs. Dobrą praktyką powinno być zaopatrzenie chorych w odpowiednie materiały informacyjne (np. broszury informacyjne, karty referencyjne) dotyczące irAEs i postępowania w razie ich pojawienia się. Należy również poinformować chorych o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas stosowania ICIs, a problemy prokreacji powinny być omówione zawsze przed rozpoczęciem leczenia.

Nie ma wiele danych dotyczących stosowania ICIs u chorych z wcześniej istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, ponieważ w większości przypadków byli oni wykluczeni z badań klinicznych oceniających ICIs z obawy, że zaburzenia autoimmunologiczne mogą zwiększać ryzyko rozwoju ciężkich irAEs. Jednak analiza danych z piśmiennictwa na temat chorych z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną, którzy otrzymali terapię ICIs, wskazuje, że w tej grupie irAEs nie rozwijały się *de novo* ze zwiększoną częstością, ale dochodziło do zaostrzenia istniejącej wcześniej autoimmunizacji [12]. Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, kliniczne decyzje dotyczące stosowania ICIs u chorych z istniejącą chorobą autoimmunologiczną powinny być dokładnie przeanalizowane, a korzyści z terapii ICIs powinny przeważać nad ewentualnymi konsekwencjami zaostrzenia choroby autoimmunologicznej.

Powikłania immunologiczne związane z układem pokarmowym

Powikłania immunologiczne związane z przewodem pokarmowym należą do najczęstszych występujących podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1) i w części przypadków mogą mieć bardzo gwałtowny przebieg, prowadzący nawet do śmierci. Z tego powodu przed rozpoczęciem immunoterapii należy zebrać dokładny wywiad w kierunku

Tabela 1. Zalecane postępowanie oraz badania przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii

Badania przed immunoterapią	Częstość badań w trakcie immunoterapii
Wywiad w kierunku chorób: • autoimmunologicznych (<i>colitis ulcerosa</i>, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroby tkanki łącznej itp.) • endokrynologicznych (choroby tarczycy, trzustki itd.) • innych narządów (choroby serca i naczyń, niewydolność nerek, choroby hematologiczne itd.)	Ocena w kierunku potencjalnych działań niepożądanych przy każdej wizycie i przed każdym podaniem immunoterapii
Wywiad w kierunku chorób zakaźnych: • w zależności od potrzeby badania — HBsAg, HBsAb, HBcAb, hCAb, CMV p/ciało, T-spot test, HIV p/ciało, HIV antygen (p24)	Wykonanie badań istotne, jeśli u chorych rozwijają się irAEs i wymagane jest leczenie immunosupresyjne, jak glikokortykosteroidy i/lub leczenie anty-TNF α
Wyjściowa ocena funkcji przewodu pokarmowego: • częstość wypróżnień, konsystencja stolca	Ocena przy każdej wizycie i przed każdym podaniem ICIs
Badanie przedmiotowe powłok skórnych: • badanie skóry i błon śluzowych z uwzględnieniem rozległości i rodzaju występujących zmian	Ocena przy każdej wizycie i przed każdym podaniem ICIs
Badania obrazowe: • ocena stopnia zaawansowania choroby (TK, MRI, PET-CT) w zależności od wskazań • badanie MRI ośrodkowego układu nerwowego w zależności od wskazań	Okresowe badania obrazowe w zależności od programu lekowego i wskazań
Badania laboratoryjne: • Morfologia krwi z rozmazem • ALAT, ASPAT, ALP • Bilirubina • Kreatynina • Mocznik • Elektrolity (Na, K, Ca) • Glukoza • Białko całkowite • Albuminy	Badania co 4–6 tygodni w trakcie immunoterapii (lub przed każdym podaniem immunoterapii), w zależności od programu lekowego i wskazań
Tarczycza: TSH fT4	Badania co 4–6 tygodni w trakcie immunoterapii (lub przed każdym podaniem immunoterapii), w zależności od programu lekowego i wskazań
Układ sercowo-naczyniowy: • EKG • rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych troponina sercowa oraz NT-proBNP • konsultacja kardiologiczna rozważana indywidualnie u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym	Rozważyć okresowe badania u chorych z nieprawidłowymi wartościami wyjściowymi lub zgłaszającymi objawy
Układ oddechowy: • ocena saturacji O₂	Rozważyć okresowe badania u chorych z nieprawidłowymi wartościami wyjściowymi lub zgłaszającymi objawy
Układ mięśniowo-szkieletowy: • badanie/ocena czynnościowa w razie potrzeby u chorych z istniejącą wcześniej chorobą	Niewymagane rutynowe kontrole u chorych bezobjawowych
Trzustka: • badania wstępne nie są wymagane	Niewymagane rutynowe kontrole u chorych bezobjawowych

ALAT — aminotransferaza alaninowa; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus ludzkiego niedoboru odporności; irAEs (*immune-related adverse events*) — powikłania immunologiczne; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna z komputerową tomografią; TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; TK — tomografia komputerowa; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina

ku chorób układu pokarmowego jak również motoryki przewodu (częstość wypróżnień, konsystencja stolca), by móc ustalić czy po rozpoczęciu leczenia doszło do rzeczywistej zmiany i zwiększenia liczby wypróżnień [13–19].

Niezmierzalnie ważne jest zebranie wywiadu w kierunku następujących chorób:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*),
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- mikroskopowe zapalenie jelit,
- przewlekła biegunka (czynnościowa).

W przypadku współistnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna czy autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego należy mieć na uwadze ryzyko zaostrzenia tych chorób w trakcie immunoterapii, jak również brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań immunologicznych.

Biegunka i zapalenie jelita

Obecność biegunki może wskazywać na rozwijające się zapalenie jelita grubego lub inne poważne i potencjalnie zagrażające życiu toksyczności immunologiczne. Biegunka wymaga ścisłego monitorowania, ponieważ w bardzo krótkim czasie może prowadzić do znacznego odwodnienia, a w konsekwencji zaburzeń wodno-elektrolitowych, ostrej niewydolności nerek i zgonu.

Wystąpienie biegunki należy do najczęstszych toksyczności immunologicznych, jak również do głównych objawów rozwijającego się immunologicznego zapalenia jelita grubego. Pozostałymi objawami wskazującymi na zapalenie jelita grubego są przede wszystkim ból brzucha oraz obecność krwi w kale, spadek masy ciała, gorączka, nudności lub/i wymioty. Immunologiczne zapalenie jelita grubego może prowadzić do wielu powikłań, w tym perforacji jelit, niedokrwienia, martwicy, krwawienia, ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*).

W diagnostyce różnicowej biegunki i toksyczności należy wykluczyć:

- zakażenie *Clostridium difficile* lub innymi patogenami [u każdego chorego, u którego występuje nasilona biegunka podczas leczenia anty-CTLA-4, anty-PD-1 lub anty-PD-L1, należy wykonać badanie mikrobiologiczne/mykologiczne kału, badanie w kierunku infekcji CMV (*cytomegalovirus*); IgM (*immunoglobulin M*); PCR (*polymerase chain reaction*)];
 - wystąpienie przerzutów nowotworowych do przewodu pokarmowego — szczególnie u chorych na czerniaka.
- Badaniem z wyboru potwierdzającym rozpoznanie immunologicznego zapalenia jelit jest kolonoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Rozpoznanie zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym (bez biegunki) opiera się zazwyczaj na badaniu histologicznym.

Diagnostyka różnicowa biegunki lub zapalenia jelita grubego w stopniu 1 powinna obejmować oznaczenie morfologii krwi z rozmazem, prób wątrobowych i nerkowych, elektrolitów, glukozy. Dodatkowe badania należy przeprowadzić u chorych z biegunką lub objawami zapalenia jelita grubego, jeśli są $\geq$ G2 [20] i powinny one obejmować analizę stolca (*C. difficile*), ocenę kalprotektyny w stolcu lub inne badania w kierunku infekcji, w tym w kierunku COVID-19 w zależności od wskazań klinicznych. Można również rozważyć oznaczenie TSH (*thyroid stimulating hormone*) i diagnostykę celiakii (przeciwciała przeciw transglutaminazie z całkowitym stężeniem IgA) w przypadku klinicznego podejrzenia celiakii wywołanej przez ICIs [13–19]. Należy również wykluczyć progresję choroby lub rozsiew nowotworowy w obrębie jamy brzusznej (u chorych na czerniaka często dochodzi do wystąpienia przerzutów do przewodu pokarmowego).

W przypadkach nasilonej biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego stopnia $\geq$ 3 (G3/G4) lub ich długotrwałego ($\geq$ 5 dni) utrzymywania się w stopniu 2 (G2), jak również w przypadkach budzących wątpliwości co do rozpoznania toksyczności immunologicznej, należy wykonać badanie endoskopowe jelita grubego (sigmoidoskopię i/lub kolonoskopię) z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego [13–19]. W przypadkach, gdy czynniki, takie jak podejrzenie perforacji jelita lub ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*) wykluczają wykonanie kolonoskopii, należy wykonać badanie tomografii komputerowej (TK), które jest skuteczną i nieinwazyjną opcją. Nieprawidłowości w obrazie TK związane z indukowanym immunoterapią zapaleniem okrężnicy obejmują obrzęk krezki i pogrubienie ściany jelita.

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznanie biegunki i/lub immunologicznym zapaleniem jelit przedstawiono w tabeli 2.

Zapalenie wątroby

Zapalenie wątroby związane z terapią immunologiczną jest z reguły bezobjawowe, a rozpoznanie zwykle stawia się na podstawie wzrostu stężeń transaminazy alaninowej (ALT) i/lub transaminazy asparaginianowej (AST) w surowicy krwi. Należy zaznaczyć, że podwyższone wartości ALT/AST mogą być również związane z uszkodzeniem mięśni, w tym mięśnia sercowego, dlatego wskazane jest poszerzenie diagnostyki w tym kierunku (oznaczenie kinazy kreatynowej, troponiny, EKG, itp.).

W diagnostyce różnicowej należy również uwzględnić: pojawienie się lub/i progresję przerzutów nowotworowych do wątroby, żółtaczkę zastoinową, infekcje i zakażenia [w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, CMV, cytomegalowirusem, wirusem Epsteina-

Tabela 2. Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem biegunki i/lub immunologicznym zapaleniem jelit

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
Elektrolity (sód, potas, wapń)
ASPAT, ALAT
Bilirubina
Glukoza
TSH, fT4
Badanie w kierunku CMV (IgM, PCR)
Badania obrazowe
USG jamy brzusznej
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy
Badania stolca
Badanie bakteriologiczne (<i>C. difficile</i>)
Badanie mikologiczne
Kalprotektyna w stolcu
Badania endoskopowe
Sigmoidoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego
Kolonoskopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego

ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; IgM — immunoglobina M; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; USG — ultrasonografia

-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), posocznice], zakrzepicę żył wątrobowych, dietę (w tym spożywanie alkoholu), stosowanie innych leków, używek lub suplementów diety (medycyna alternatywna) przez chorego, inne choroby autoimmunologiczne, uwarunkowania genetyczne lub inne choroby współistniejące. Badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby powinny być wykonywane przed każdą infuzją immunoterapii.

Badania diagnostyczne w momencie wystąpienia toksyczności stopnia ≥ 2 powinny obejmować oznaczenie stężeń ALT, AST, fosfatazy alkalicznej, ocenę krzepnięcia [PT (*prothrombin time*)/INR (*international normalized ratio*)], oznaczenie bilirubiny w surowicy, poziomu żelaza, panelu autoimmunologicznego zapalenia wątroby: przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*), przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), antymitochondrialne (AMA, *anti-mitochondrial antibodies*), obwodowe ANCA (p-ANCA, *peripheral ANCA*) i przeciwko mięśniom gładkim (ASMA, *anti-smooth muscle antibodies*) i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby [HCV (*hepatitis C virus*), HBV (*hepatitis B virus*)] oraz w kierunku CMV, EBV [13–19].

W przypadku chorych, u których występuje toksyczność wątrobową stopnia ≥ 3 , należy rozważyć wykonanie

Tabela 3. Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia wątroby

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
Elektrolity (sód, potas, wapń)
ASPAT, ALAT, ALP, GGTP
Bilirubina
Glukoza
Układ krzepnięcia (PT/INR)
Albuminy
TSH, fT4
Badanie w kierunku CMV (IgM, PCR), EBV
Badanie w kierunku HBV (HBsAg) i HCV (anty-HCV)
Panel autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ANA, ANCA, ASMA) — w wybranych przypadkach
Badania obrazowe
USG jamy brzusznej
MRI wątroby
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy
Badania histopatologiczne
Biopsja wątroby (w przypadku braku reakcji na leczenie glikokortykoidami)

ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ANA (*anti-nuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) — przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii; ASMA (*anti-smooth muscle antibodies*) — przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; GGTP (*gamma glutamylotranspeptidase*) — gamma-glutamylotranspeptydaza; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; IgM — immunoglobina M; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy czynnik znormalizowany; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina; USG — ultrasonografia

badan obrazowych jamy brzusznej [np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) itp.], jeśli u pacjenta występowała wcześniej choroba wątroby lub istnieje podejrzenie progresji choroby/przerzutów do wątroby.

Biopsję można rozważyć w celu ustalenia przyczyny niepowodzenia steroidoterapii lub podejrzenia steroido-opornego immunologicznego zapalenia wątroby [13–19].

Badania laboratoryjne [ALT, ASP, ALP (*alkaline phosphatase*), GGTP (*gamma glutamylotranspeptidase*), bilirubina, albuminy, PT/INR] należy powtarzać raz w tygodniu w przypadku toksyczności wątrobowej G1–G2 oraz co 1–2 dni u przy toksyczności $\geq$ G3.

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia wątroby przedstawiono w tabeli 3.

Powikłania immunologiczne związane z układem endokrynologicznym

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane ze stosowaniem immunoterapii stosunkowo często dotyczą układu endokrynologicznego i, co należy podkreślić, w większości przypadków będą się utrzymywać nawet po zakończeniu immunoterapii. Zwykle przypisuje się to trwałemu uszkodzeniu określonego narządu wewnątrzwydzielniczego lub upośledzeniu funkcji na skutek autoimmunizacji. Najczęstsze endokrynopatie to niedoczynność lub nadczynność tarczycy oraz zapalenie przysadki. Rzadko uszkodzenie dotyczy wielu narządów wewnątrzwydzielniczych, niemniej jednak może to bardzo utrudniać rozpoznanie i leczenie, ponieważ zapalenie przysadki, tarczycy lub nadnerczy w wyniku stosowania immunoterapii daje często niespecyficzne objawy, jak na przykład nudności i wymioty, ból głowy, zmęczenie czy zaburzenia widzenia. Częstość występowania endokrynopatii jest również trudna do określenia ze względu na różne metody oceny, diagnozowania i monitorowania w badaniach klinicznych. Objawy mogące sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych zostały przedstawione w tabeli 4.

Nadczynność/niedoczynność tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy w trakcie immunoterapii są najczęstszym powikłaniem immunologicznym dotyczącym układu wewnątrzwydzielniczego. Mogą

przebiegać pod postacią nadczynności lub niedoczynności tarczycy, a w części przypadków początkowa nadczynność tarczycy przechodzi w niedoczynność. U większości chorych niedoczynność i nadczynność tarczycy przebiegają bezobjawowo lub wykazują niejednoznaczne objawy, co wymaga rutynowego monitorowania parametrów biochemicznych krwi, takich jak TSH, wolna trójiodotyronina (fT3, *free triiodothyronine*) i tyroksyna (fT4, *free thyroxine*). Czynność tarczycy (TSH, fT4) należy badać co 4–6 tygodni podczas leczenia ICIs i kontynuować co 6–12 miesięcy po zakończeniu leczenia ICIs.

Zapalenie przysadki

Zapalenie przysadki jest poważnym powikłaniem związanym ze stosowaniem immunoterapii ponieważ może prowadzić do znacznych zaburzeń hormonalnych, w tym do wtórnej niewydolności nadnerczy spowodowanej niedoborem ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*), niewydolność nadnerczy może być stanem wymagającym natychmiastowej interwencji medycznej, wtórnej niedoczynności tarczycy spowodowanej niedoborem TSH lub zaburzeń związanych z niedoborami hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*).

Najczęstszymi objawami zapalenia przysadki są zmęczenie, nudności, wymioty, osłabienie, ból głowy, zaburzenia widzenia i zaburzenia funkcji płciowych (w tym utrata libido lub zaburzenia miesiączkowania i erekcji). Rozpoznanie niedoczynności przysadki ustala się na podstawie badania stężenia hormonów wytwarzanych przez przysadkę: niskie stężenia ACTH, TSH, FSH, LH, hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), prolaktyny oraz badań obrazowych, w tym MRI. Dzięki wykonaniu MRI (najlepiej wg protokołu przysadkowego) można potwierdzić immunologiczne zapalenie przysadki oraz wykluczyć inne przyczyny zaburzeń w przysadce, w tym pojawienie się przerzutów. Ponadto należy zauważyć, że wyniki oznaczeń kortyzolu i ACTH mogą być zaburzone, jeśli chorzy otrzymują steroidy na początku leczenia, na przykład chorzy na raka płuca otrzymujący jednocześnie chemioterapię i inhibitory punktów kontrolnych z premedykacją deksametazonem.

Pierwotna niewydolność nadnerczy

Niewydolność nadnerczy rzadko występuje w przebiegu terapii ICIs. Jest jednak stanem nagłym, wymagającym pilnej interwencji. Może powodować odwodnienie, niedociśnienie i zaburzenia równowagi elektrolitowej (hiperkaliemia, hiponatremia) do przełomu nadnerczowego włącznie. W przypadku podejrzenia przełomu nadnerczowego wskazane są podanie dożylnych glikokortykosteroidów i natychmiastowa hospitalizacja.

Tabela 4. Objawy mogące sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych

Objawy mogące sugerować rozwój endokrynologicznych toksyczności immunologicznych

Ból głowy
Zaburzenia widzenia
Tachykardia
Zwiększona potliwość
Męczliwość lub osłabienie
Bóle mięśni
Przyrost lub utrata masy ciała
Zawroty głowy lub omdlenia
Zaburzenia łaknienia (wzmoczony apetyt lub pragnienie)
Utrata owłosienia
Zmiany nastroju lub zachowania, lub objawy amnestyczne
Uczucie zimna
Zaparcia
Zmiana tembru głosu
Poliuria
Nudności lub wymioty
Bóle brzucha

Cukrzyca typu 1

Leczenie inhibitorami punktów kontrolnych wiąże się z ostrym początkiem cukrzycy typu 1 w około 0,2–0,9% przypadków. Niestety w wielu przypadkach u chorych występuje ciężka hiperglikemia lub nawet kwasica ketonowa. Część chorych jest jednak bezobjawowa, a część ma objawy, takie jak zmęczenie, nudności, wymioty, utrata masy ciała, wielomocz lub polidypsja. Wszystkie przypadki wymagają leczenia insuliną w momencie rozpoznania i najczęściej trwałej suplementacji insuliny. Cukrzyca związana z terapią ICIs może rozwinąć się zaraz po rozpoczęciu leczenia ICIs, ale też nawet po roku od początku terapii ICIs. Niezwykle ważne jest więc monitorowanie stężenia glukozy przy każdej dawce immunoterapii.

Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem powikłań immunologicznych związanych z układem endokrynologicznym zostały przedstawione w tabeli 5.

Powikłania immunologiczne związane z układem oddechowym

Rozpoznanie immunologicznego zapalenia płuc (IZP) nie jest łatwe. Zarówno objawy kliniczne, jak i radiologiczne nie są charakterystyczne i wymagają różnicowania z infekcyjnym zapaleniem płuc, progresją choroby nowotworowej lub zapaleniem płuc wywołanym radioterapią. W okresach zwiększonej liczby zakażeń wirusem SARS-CoV-2 różnicowanie między IZP a chorobą COVID-19 przebiegającą z zapaleniem płuc może być problematyczne z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych i radiologicznych [21].

Najczęstszym zgłaszanym przez chorych objawem są duszność i kaszel, rzadziej inne objawy, jak gorączka, ból i dyskomfort w klatce piersiowej, tachykardia i uczucie kołatania serca czy zmęczenie [22].

U ponad połowy chorych na IZP występują objawy toksyczności ze strony innych narządów [23]. Co istotne, u 1/3 chorych IZP przebiega bezobjawowo [23].

Wstępnym badaniem obrazowym jest rentgenografia (RTG) klatki piersiowej pozwalająca ujawnić nowe patologiczne zmiany w obrębie mięszu płuc, ale niepozwalająca na dokładne określenie ich charakteru. Zasadne wydaje się jednak monitorowanie radiologicznej odpowiedzi z użyciem RTG klatki piersiowej na zastosowane leczenie, szczególnie u chorych w dobrym stanie ogólnym lub uzyskujących szybką poprawę kliniczną, ponieważ jest to badanie łatwe dostępne, tanie, a jego wykonanie nie obciąża chorego.

Podstawowym badaniem radiologicznym w rozpoznawaniu IZP jest spiralna TK klatki piersiowej z kontrastem. Pozwala ona ocenić charakter zmian mięszu płuc i węzły chłonne przez co jest pomocna w diagnostyce

Tabela 5. Wskazane badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem powikłań immunologicznych związanych z układem endokrynologicznym

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
ASPAT, ALAT
Bilirubina
Elektrolity (sód, potas, chlor, wapń, magnez)
Glukoza
TSH, fT3, fT4
Badania laboratoryjne przy podejrzeniu zapalenia przysadki mózgowej lub niewydolności nadnerczy
ACTH, FSH, LH, GH, prolaktyna, kortyzol, IGF-1, testosteron (mężczyźni), estradiol (kobiety)
Test rezerwy nadnerczowej (test z Synacthenem)
Badania obrazowe przy podejrzeniu zapalenia przysadki mózgowej
MRI mózgu wg protokołu przysadkowego
ACTH (<i>adrenocorticotrophic hormone</i>) — adrenokortykotropina; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; GH (<i>growth factor</i>) — hormon wzrostu; FSH (<i>follicle-stimulating hormone</i>) — hormon folikulotropowy; fT3 (<i>free triiodothyronine</i>) — wolna trójiodotyronina; fT4 (<i>free thyroxine</i>) — tyroksyna; LH (<i>luteinizing hormone</i>) — hormon luteinizujący; MRI (<i>magnetic resonance imaging</i>) — rezonans magnetyczny; TSH (<i>thyroid stimulating hormone</i>) — tyreotropina

różnicowej między IZP a wspomnianymi powyżej innymi możliwymi przyczynami obserwowanych patologii. Obraz IZP w TK klatki piersiowej nie jest charakterystyczny i najczęściej przyjmuje postać konsolidacji i matowej szyby, ale również organizującego się zapalenia płuc, różnych zmian śródmiąższowych (pogrubienie przegród międzyzrakowych, nacieki wokół pęczków oskrzelowo-naczyniowych, podopłucnowych zmian siateczkowatych i plastra miodu), zapalenia płuc z nadwrażliwości z guzkami śródzrakowymi, naciekami okołoskrzelikowymi i obrazem pączkującego drzewa czy kombinację wyżej wspomnianych obrazów [22, 23]. W przypadku wyboru TK jako metody monitorowania odpowiedzi na leczenie metodą komplementarną może być użycie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, pozwalającej na lepszą, w porównaniu do standardowej TK, ocenę charakteru i nasilenia zmian śródmiąższowych u chorych z utrwalonymi zmianami radiologicznymi [24].

Badania laboratoryjne są pomocne w diagnostyce różnicowej oraz rozpoznawaniu współistniejących innych toksyczności narządowych immunoterapii. Immunologiczne zapalenie płuc wiąże się z umiarkowanym wzrostem stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a zmniejszenie stężenia CRP koreluje z odpowiedzią na leczenie [25]. Z tego

powodu dodatkowe badania laboratoryjne (np. oznaczenie stężenia prokalcytoniny w surowicy) lub badania bakteriologiczne i wirusologiczne mogą być konieczne w celu różnicowania IZP i zapalenia płuc wywołanego czynnikiem infekcyjnym.

W wybranych sytuacjach wskazane jest wykonanie bronchofiberoskopii z pobraniem materiału biologicznego i/lub płukaniem pęcherzykowo-oskrzelowym (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Wynik BAL chorych na IZP charakteryzuje się zwiększonym odsetkiem limfocytów [26]. Płukanie pęcherzykowo-oskrzelowe może być wykorzystane do wykonania posiewów bakteriologicznych, mykologicznych oraz do badania w kierunku infekcji *Pneumocystis jiroveci*. Alternatywnym, prostszym do uzyskania materiałem z dolnych dróg oddechowych do badania bakteriologicznego jest płwocina — dodatni wynik posiewu przemawia za etiologią infekcyjną.

W szczególnych przypadkach bronchofiberoskopia umożliwia również pobranie materiału tkankowego drogą biopsji przezoskrzelowej podejrzanych zmian radiologicznych. Badanie histopatologiczne umożliwi rozpoznanie typu zapalenia płuc (organizujące się zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie płuc, rozlane uszkodzenie pęcherzykowe, eozynofilowe zapalenie płuc) [27].

Badania czynnościowe płuc, czyli spirometria z oceną natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) i natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) oraz transfer tlenu węgla (DLco, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) powinny być wykonane u chorych z utrwalonymi zmianami w mięszu płuc. U chorych z podejrzeniem zaburzeń o typie restrykcyjnym ujawnionych w spirometrii, należy wykonać bodypletyzmografię w celu rozpoznania restrykcji mięszu płuc. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia płuc przedstawiono w tabeli 6.

Powikłania immunologiczne związane z układem sercowo-naczyniowym

Toksyczności immunologiczne związane z układem sercowo-naczyniowym w trakcie immunoterapii są obserwowane stosunkowo rzadko, jednak ich konsekwencje bywają bardzo poważne i w części przypadków mogą nawet prowadzić do zgonu. Jednak, z uwagi na wysoką skuteczność immunoterapii w leczeniu chorych na nowotwory, nieuzasadnione jest zaniechanie leczenia immunologicznego przy braku wyraźnych dowodów klinicznych na możliwość rozwoju toksyczności kardiologicznej w trakcie immunoterapii, ponieważ może to znacząco pogorszyć rokowanie chorych. Dlatego grupa chorych leczona immunoterapią powinna być objęta szczególnym nadzorem kardiologicznym [28, 29].

Analiza dostępnych prowadzonych badań wskazuje, że potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań

Tabela 6. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem immunologicznego zapalenia płuc

Badania laboratoryjne
Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym leukocytów
Kreatynina, mocznik
ASPAT, ALAT
Bilirubina
CRP
Prokalcytonina
TSH, fT3, fT4
Gazometria krwi tętniczej (ewentualnie arterializowanej krwi tętniczkowej w przypadku braku możliwości nakłucia tętnicy)
Badania obrazowe
RTG klatki piersiowej
TK klatki piersiowej
Badania czynnościowe płuc
Spirometria
DLco
Bodypletyzmografia
Badania bakteriologiczne
Posiewy płwociny
Posiewy popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych
Posiewy krwi
Oznaczenie antygenu <i>Legionella</i> w moczu
Oznaczenie antygenu <i>Streptococcus</i> w moczu
Test PCR/test antygenowy wobec SARS-CoV-2 i grypy
Bronchofiberoskopia
Posiewy popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych
Ocena składu komórkowego popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych
Biopsja przezoskrzelowa płuca

Wytłuszczono badania niezbędne; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; DLco (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) — transfer tlenu węgla; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trójiodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — tyroksyna; RTG — rentgenogram; TK — tomografia komputerowa; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — tyreotropina

w trakcie immunoterapii jest związane zarówno z nowotworem, jego uprzednim i/lub równoległym leczeniem, stanem układu odpornościowego i sercowo-naczyniowego oraz najprawdopodobniej — czynnikami genetycznymi. Potencjalne czynniki ryzyka wpływające na częstsze wystąpienie powikłań w trakcie immunoterapii przedstawiono w tabeli 7.

W prowadzeniu nadzoru kardiologicznego w trakcie immunoterapii bardzo istotna jest ocena wstępna obejmująca dokładny wywiad kardiologiczny, pomiar podstawowych funkcji serca (EKG, echokardiografia), ocena podstawowych parametrów biochemicznych, z uwzględnieniem troponin sercowych i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-

Tabela 7. Potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia toksyczności kardiologicznych u chorych leczonych lekami immunologicznymi [30]

Grupy czynników ryzyka	Czynniki ryzyka
Czynniki związane bezpośrednio z rodzajem leczenia	- Skojarzona immunoterapia: anty-PD-1 z anty-CTLA-4 (np. niwolumab z ipilimumabem) - Połączenie immunoterapii z innymi lekami kadiotoksycznymi (np. leczeniem ukierunkowanym molekularnie — inhibitory kinazy tyrozynowej VEGF)
Obecne/przebyte choroby układu sercowo-naczyniowego	- Choroba niedokrwienna serca - Niewydolność serca - Zapalenie mięśnia sercowego - Stan po zawale serca - Uszkodzenie serca wywołane wcześniejszą terapią onkologiczną (np. chemioterapia z antracyklinami)
Choroba autoimmunologiczna (obecna lub/i w wywiadzie)	- Toczeń rumieniowaty układowy - Reumatoidalne zapalenie stawów - Sarkoidoza - zespół Dresslera
Wystąpienie toksyczności immunologicznych w innych układach	Zapalenie mięśni szkieletowych związane z immunoterapią
Czynniki związane z nowotworem	- Antygeny sercowe obecne w guzie - Sercowe kłony komórek T
Czynniki genetyczne	Dotychczas niepoznane

anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) — przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4; anty-PD-1 (*anti-programmed cell death 1*) — przeciwciała przeciw receptorowi programowanej śmierci 1; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). Stwierdzone w trakcie badania wstępne nieprawidłowości/schorzenia kardiologiczne powinny zostać skorygowane bądź ustabilizowane klinicznie przed rozpoczęciem immunoterapii [30].

W prowadzeniu nadzoru nad chorymi otrzymującymi immunoterapię, szeroko dostępne, najbardziej przydatne, a równocześnie najmniej obciążające i łatwe do przeprowadzenia wydaje się wykonanie EKG, oznaczenie NT-proBNP oraz troponin sercowych. Są to oznaczenia wstępne, gdyż w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w ich wartościach czy wątpliwości klinicznych wskazane jest ich dodatkowe indywidualne uzupełnienie. Bardzo istotne pozostaje nie tylko stwierdzenie nieprawidłowości, ale porównanie ich z badaniem wstępnym (dynamika zmian), co ułatwia decyzje terapeutyczne. Szczególnie cenne wydaje się oznaczenie troponiny sercowej, prostego, swoistego markera uszko-

Tabela 8. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem toksyczności immunologicznych dotyczących układu sercowo-naczyniowego [30]

Ocena kardiologiczna chorych przed rozpoczęciem immunoterapii
Wywiad w kierunku przebytych schorzeń i ocena klasycznych czynników ryzyka EKG Ocena markerów sercowych: troponina sercowa oraz NT-proBNP (do rozważenia) Echokardiogram (do rozważenia)
Ocena kardiologiczna chorych z grupy wysokiego ryzyka przed rozpoczęciem i w trakcie immunoterapii
EKG Badanie markerów sercowych (troponina sercowa i NT-proBNP przed rozpoczęciem immunoterapii oraz przed 2. i 4. podaniem; następnie przed 6. i 12., a potem co kolejne 3 podania aż do zakończenia leczenia Badanie echokardiograficzne do rozważenia po 2. lub przed 3. dawką oraz co 3–6 miesięcy u chorych z wyjściowym uszkodzeniem lewej/prawej komory
Badania w przypadku pojawienia się nowych objawów związanych z układem krążenia np. ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca, omdlenie, utrata przytomności
EKG Badanie markerów sercowych (troponina sercowa i NT-proBNP) Echokardiografia Konsultacja kardiologiczna — zawsze w przypadku pojawienia się nowej patologii w badaniu EKG, enzymów sercowych, echokardiogramie
EKG — elektrokardiografia; NT-proBNP (<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

dzenia mięśnia sercowego [30–35]. Badania dodatkowe u chorych z podejrzeniem/rozpoznaniem toksyczności immunologicznych dotyczących układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w tabeli 8.

Konflikt interesów

T.K.: honoraria za wykłady od firm BMS, Gilead, Roche, MSD, AstraZeneca. Bez wpływu na treść artykułu.

B.C-S: honoraria za wykłady od firm MSD, BMS, Pierre Fabre, Novartis oraz granty zjazdowe od firm MSD, Pierre Fabre, Novartis. Bez wpływu na treść tego artykułu.

P.L.: honoraria za wykłady od firm AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Gedeon Richter, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma, Roche, Roche Diagnostic, Servier, Zentiva. Bez wpływu na treść tego artykułu.

P.R.: honoraria za wykłady i Advisory Boards od firm MSD, BMS, Merck, Sanofi, Pierre Fabre, Blueprint

Medicines, Philogen, AstraZeneca. Bez wpływu na treść tego artykułu.

B.K.-K.: doradztwo dla firm Merck, IPSA, Ipsen, Novartis, Pfizer, honoraria od firm Merck, IPSA, Ipsen, Novartis, Pfizer. Bez wpływu na treść artykułu

Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hui E. Immune checkpoint inhibitors. *J Cell Biol*. 2019; 218(3): 740–741, doi: 10.1083/jcb.201810035, indexed in Pubmed: 30760493.
- Cybulska-Stopa B, Pacholczak-Madej R, Kamińska-Winciorek G, et al. First-line treatment of advanced/metastatic melanoma with anti-PD-1 antibodies: multicenter experience in Poland. *Immunotherapy*. 2021; 13(4): 297–307, doi: 10.2217/imt-2020-0217, indexed in Pubmed: 33353420.
- Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Adv Pharmacol*. 2021; 91: 111–139, doi: 10.1016/bs.apha.2021.01.002, indexed in Pubmed: 34099106.
- Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 45, doi: 10.1186/s13045-021-01056-8, indexed in Pubmed: 33741032.
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6), doi: 10.1136/jitc-2021-002435, indexed in Pubmed: 34172516.
- Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Czarnecka A, et al. Development of immunity-related adverse events correlates with baseline clinical factors, survival and response to anti-PD-1 treatment in patients with inoperable or metastatic melanoma. *J Dermatolog Treat*. 2021; 33(4): 2168–2174, doi: 10.1080/09546634.2021.1937477.
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 306, doi: 10.1186/s40425-019-0805-8, indexed in Pubmed: 31730012.
- Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl. 4): iv119–iv142, doi: 10.1093/annonc/mdx225, indexed in Pubmed: 28881921.
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16(9): 563–580, doi: 10.1038/s41571-019-0218-0, indexed in Pubmed: 31092901.
- Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(4): 519–527, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5570, indexed in Pubmed: 31895407.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol*. 2019; 5(10): 1411–1420, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2187, indexed in Pubmed: 31343665.
- Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018; 168(2): 121–130, doi: 10.7326/M17-2073, indexed in Pubmed: 29297009.
- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(5): 560–575, doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06, indexed in Pubmed: 26629425.
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6), doi: 10.1136/jitc-2021-002435, indexed in Pubmed: 34172516.
- Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017; 6(10): e1344805, doi: 10.1080/2162402X.2017.1344805, indexed in Pubmed: 29123955.
- Arnaud-Coffin P, Maillat D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer*. 2019; 145(3): 639–648, doi: 10.1002/ijc.32132, indexed in Pubmed: 30653255.
- Wang DY, Ye F, Zhao S, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2017; 6(10): e1344805, doi: 10.1080/2162402X.2017.1344805, indexed in Pubmed: 29123955.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7): 1008–1019, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393, indexed in Pubmed: 31021376.
- Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 95, doi: 10.1186/s40425-018-0411-1, indexed in Pubmed: 30253811.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 published: May 28, 2009 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- Russano M, Citarella F, Napolitano A, et al. COVID-19 pneumonia and immune-related pneumonitis: critical issues on differential diagnosis, potential interactions, and management. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(9): 959–964, doi: 10.1080/14712598.2020.1789097, indexed in Pubmed: 32588674.
- Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2021; 12: 663986, doi: 10.3389/fimmu.2021.663986, indexed in Pubmed: 34122422.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7): 709–717, doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005, indexed in Pubmed: 27646942.
- Elicker B, Kallianos K, Henry T. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(144): 170008, doi: 10.1183/16000617.0008-2017.
- Lauryck J, Beckwee A, Santens A, et al. 1131P C-reactive protein as biomarker for immune-related adverse events in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting. *Ann Oncol*. 2020; 31(Supplement 4): S759, doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1254.
- Kowalski B, Valaperti A, Bezel P, et al. Analysis of cytokines in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with immune-checkpoint inhibitor-associated pneumonitis: a cross-sectional case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(7): 1711–1720, doi: 10.1007/s00432-021-03750-z, indexed in Pubmed: 34347128.
- Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, et al. Clinical and Histopathologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(10): 1331–1340, doi: 10.1097/PAS.0000000000001298, indexed in Pubmed: 31162288.
- Brumbaugh AD, Narurkar R, Parikh K, et al. Cardiac Immune-Related Adverse Events in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cardiol Rev*. 2019; 27(2): 97–107, doi: 10.1097/CRD.0000000000000217, indexed in Pubmed: 29912044.
- Domagala-Kulawik J, Leszek P, Owczarek W, et al. Immunotherapy of solid tumors: safety of treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(9): 766–778, doi: 10.20452/pamw.15314, indexed in Pubmed: 32329982.
- Brumbaugh AD, Narurkar R, Parikh K, et al. Cardiac Immune-Related Adverse Events in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cardiol Rev*. 2019; 27(2): 97–107, doi: 10.1097/CRD.0000000000000217, indexed in Pubmed: 29912044.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018; 19(9): e447–e458, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1, indexed in Pubmed: 30191849.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(16): 1755–1764, doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037, indexed in Pubmed: 29567210.
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5(9): 1310–1317, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022, indexed in Pubmed: 31169866.
- Varicchi G, Marone G, Mercurio V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem*. 2018; 25(11): 1327–1339, doi: 10.2174/0929867324666170407125017, indexed in Pubmed: 28403786.
- Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020; 141(24): 2031–2034, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703, indexed in Pubmed: 32539614.

Grzegorz Rosiak¹, Maciej Krzakowski², Krzysztof Milczarek¹, Dariusz Konecki¹,
Olgiert Rowiński¹

¹II Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Termoablacja mikrofalowa przerzutów raka jelita grubego do płuc — pierwsze polskie doświadczenia

Microwave ablation of colorectal cancer lung metastases — the first experience in Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rosiak G, Krzakowski M, Milczarek K, et al. Microwave ablation of colorectal cancer lung metastases — the first experience in Poland. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Grzegorz Rosiak

II Zakład Radiologii Klinicznej,

Warszawski Uniwersytet Medyczny,

Warszawa

ul. Banacha 1a, Warszawa, Polska

e-mail: grzegorzrosiak@yahoo.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Celem pracy jest prezentacja wyników pierwszych polskich doświadczeń w termoablacji przerzutów raka jelita grubego do płuc.

Materiał i metody. Siedmiu pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do płuc poddano termoablacji mikrofalowej pod kontrolą tomografii komputerowej. Z jednym z pacjentów nie można było się skontaktować i 6 pacjentów z 7 guzkami przerzutowymi było włączonych do badania. Średnica zmian wynosiła średnio 15 mm (10–20 mm). Pacjenci ci nie mogli być operowani ze względu na dodatkowe obciążenia.

Wyniki. Średni czas obserwacji po zabiegu wynosił 15 miesięcy (od 6 do 29). Żaden z pacjentów nie zmarł w tym okresie. W żadnym z przypadków nie doszło do wznowy miejscowej, a wznowa odległa pojawiła się u 2 pacjentów. U 2 pacjentów tuż po zabiegu pojawiła się odma, u jednego z nich wymagała założenia drenu. Nie odnotowano powikłań pozabiegowych.

Wnioski. Pacjenci z nielicznymi niewielkimi przerzutami raka jelita grubego do płuc mogą odnieść korzyść z termoablacji. Metoda ta jest bezpieczna i powinna być dostępna dla pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani operacji ze względu na obciążenia.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty do płuc, radiologia interwencyjna, leczenie miejscowe, termoablacja, ablacja płuc

ABSTRACT

Introduction. This study aimed to present the results of the first experiences in thermal ablation of colorectal cancer lung metastases in Poland.

Material and methods. Seven patients with colorectal cancer lung metastases were treated with CT-guided microwave ablation. One of them was lost to follow-up, so 6 patients with 7 metastatic foci were included in this study. The mean diameter of lesions was 15 mm (10–20 mm). The patients were disqualified from surgical treatment due to comorbidities.

Results. The mean duration of follow-up was 15 months (range: 6–29). No mortality was noted during that period. Local progression was not reported, while distant progression was found in two patients. Two patients presented with pneumothorax just after the ablation, and one of them required chest tube drainage. No complications were noted.

Conclusions. Patients with a few small colorectal cancer lung metastases can benefit from thermal ablation. The method is safe and should be available for medically inoperable patients with pulmonary oligometastatic disease.

Key words: colorectal cancer; lung metastases; interventional radiology; locoregional treatment; microwave ablation; lung ablation

Wprowadzenie

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym na świecie i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka [1]. Płuco jest drugim (po wątrobie) najczęstszym miejscem, w którym lokalizują się zmiany przerzutowe — ma to miejsce u 10% pacjentów [2]. Przez lata pacjenci z przerzutami raka jelita grubego do płuc byli traktowani jako chorzy bez możliwości trwałej remisji, jedynie do leczenia paliatywnego. W latach 90. XX wieku pojawiła się koncepcja choroby oligometastatycznej [3]. Zakłada ona potencjalnie dłuższe przeżycie pacjentów z nielicznymi zmianami przerzutowymi, jeśli wszystkie ogniska choroby zostaną usunięte [4–6].

Resekcja jest uznaną metodą leczenia pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do płuc [7], ale istnieje grupa chorych, którzy nie mogą być poddani operacji ze względu na dodatkowe schorzenia lub ograniczoną funkcję płuc. Radioterapia stereotaktyczna jest jedną z opcji leczenia tych pacjentów, ale odsetki wznów miejscowych są wyższe niż w przypadku przerzutów innych nowotworów [8].

Przezskórną termoablację pod kontrolą tomografii komputerowej (TK) stosuje się w leczeniu pacjentów z guzkami płuc od 1999 roku [9]. W tym okresie jej rola w terapii chorych z przerzutami raka jelita grubego do płuc została ugruntowana i jest obecna w międzynarodowych wytycznych onkologicznych [7, 10]. Istnieje bardzo wiele dowodów na skuteczność ablacji płuc [11], która jest porównywalna ze skutecznością resekcji w przypadku zmian przerzutowych < 2 cm średnicy.

Niestety ablacja płuc nie jest dostępna dla polskich pacjentów z powodu braku jej refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Pierwsze próby wykonywania tych zabiegów odbyły się w 2019 roku w ośrodku akademickim, a następnie prywatnym. Celem tej pracy jest prezentacja wyników pierwszych polskich doświadczeń w termoablacji przerzutów raka jelita grubego do płuc.

Materiał i metody

Komisja Bioetyczna zniosła obowiązek formalnej zgody ze względu na retrospektywny charakter badania. Siedmiu pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do płuc było leczonych za pomocą termoablacji mikrofalowej. Jeden z pacjentów nie zgłosił się na kontrolę i ostatecznie 6 chorych z 7 ogniskami przerzutowymi włączono do badania. Jeden z pacjentów miał po jednym przerzucie w każdym płucu i leczenie polegało na dwóch odrębnych zabiegach w odstępie 3 tygodni. Pozostałych 5 pacjentów miało pojedyncze przerzuty w jednym płucu. Wśród pacjentów były 4 kobiety i 2 mężczyzn. Średni wiek pacjentów wynosił 56 lat (50–79). Średni rozmiar zmian przerzutowych wynosił 15 mm (10–20 mm). Dwóch pacjentów miało także pojedyncze przerzuty

w wątrobie, które były zniszczone podczas tego samego zabiegu. U pozostałych nie stwierdzono zmian poza płucami. Chorzy byli zdyskwalifikowani z leczenia operacyjnego ze względu na dodatkowe schorzenia. Dwóch pacjentów było wcześniej poddawanych operacji, ale ich stan nie pozwalał na powtórny resekcję.

Ablacje wykonywano za pomocą jednego z dwóch systemów mikrofalowych (Emprint, Medtronic, Minneapolis, MN, USA i Solero, Angiodynamics, Latham, NY, USA). Wszystkie zabiegi odbyły się w znieczuleniu ogólnym pod kontrolą tomografii komputerowej (320-rzędowy aparat TK, Toshiba Aquilion One, Toshiba/Canon, Nasu, Japonia). Natychmiast po zabiegu wykonywano badanie TK z podaniem środka kontrastującego w celu potwierdzenia wielkości strefy ablacji i oceny pod kątem ewentualnych powikłań. Po 4–6 godzinach po ablacji wykonano badanie rentgenowskie klatki piersiowej. Zabiegi były wykonywane przez trzech radiologów interwencyjnych z doświadczeniem w przeprowadzaniu ablacji pod kontrolą TK. Protokół badań kontrolnych zawierał badania TK po 6 tygodniach po ablacji, a następnie co 3 miesiące przez 2 lata.

Wyniki

Średni okres obserwacji wynosił 15 miesięcy (od 6 do 29). Żaden z pacjentów nie zmarł w tym okresie (tab. 1). Nie zaobserwowano żadnej wznowy miejscowej, a wznowa odległa była widoczna u dwóch pacjentów. Również u dwóch zaobserwowano odmę tuż po zabiegu i jeden z nich wymagał drenażu jamy opłucnej. Nie odnotowano powikłań pozabiegowych. Nie wykonano analizy statystycznej ze względu na niewielką grupę pacjentów objętych badaniem.

Dyskusja

Termoablacja przerzutów raka jelita grubego do płuc jest uznaną metodą leczenia, zwłaszcza pacjentów, którzy nie mogą być poddani operacji. Ten małoinwazyjny zabieg jest elementem najważniejszych wytycznych onkologicznych, na przykład, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) czy *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [7, 10] jako metoda leczenia takich pacjentów.

Wznowa miejscowa guza

U żadnego z pacjentów w niniejszym badaniu nie zaobserwowano wznowy miejscowej. Wyniki takie są zgodne z innymi publikacjami. Według pracy Kurilova i wsp. [12] odsetki przeżycia bez wznowy miejscowej wynoszą 93% (po 1 roku) i 86% (po 3 latach) podczas gdy ogólne przeżycie odpowiednio 94% i 82%.

Tabela 1. Wyniki termoablacji mikrofalowej przerzutów raka jelita grubego do płuc

Pacjent	Wiek	Średnica guza	Segment płuca	Kontrola (miesiące)	Wznowa miejscowa	Wznowa odległa
1	60	19	6L	8	0	1
2	60	12	6P	27	0	
2		13	3L	26	0	
3	79	16	4L	9	0	
4	78	20	8P	15	0	
5	50	16	4P	29	0	1
6	70	10	6L	6	0	

W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu opublikowanym przez Hasegawa i wsp. [13] opisano 3-letnie przeżycie na poziomie 84% i przeżycie bez wznowy miejscowej na poziomie 91%. Badanie to obejmowało pacjentów, którzy byli poddani termoablacji przerzutów raka jelita grubego do płuc jeśli zmiany miały średnicę ≤ 3 cm. Wyniki tego badania są zbliżone do publikacji na temat resekcji chirurgicznej, według których 3-letnie ogólne przeżycie wynosiło 71–82% [14, 15].

Nowe przerzuty

U dwóch pacjentów wykryto nowe przerzuty do płuc, ale ze względu na dużą liczbę zmian chorzy ci nie mogli być poddani termoablacji. Taka rozsiana progresja jest prawdopodobnie związana z bardziej agresywną biologią guza, ponieważ u pacjentów tych nie stwierdzono wznowy miejscowej.

Po metastasektomii zmian płucnych można spodziewać się wznowy u ponad 50% pacjentów [16]. Kolejna operacja może być odpowiednią opcją leczenia u części pacjentów, ale w wielu przypadkach nie jest możliwa do wykonania ze względu na przewidywany spadek objętości i funkcji płuc.

Utrzymanie funkcji płuc jest wysoce pożądane u takich pacjentów. W przeciwieństwie do zabiegów operacyjnych [17] czy radioterapii [18] termoablacja nie ma negatywnego wpływu na funkcję płuc [19].

Możliwość wykonania kolejnej ablacji w razie wznowy jest ważną zaletą tej metody podobnie jak możliwość szybkiej oceny skuteczności leczenia (po 1 miesiącu). Jeśli mamy do czynienia ze wznową miejscową to możliwa jest szybka re-ablacja zmiany.

Powikłania

Odma była widoczna po 2 zabiegach, ale podobnie jak w przypadku zabiegów operacyjnych, nie powinna być oceniana jako powikłanie tylko jako oczekiwany rezultat wykonania procedury [20]. Mając to na uwadze

nie odnotowano żadnych poważnych powikłań. Niski odsetek powikłań bez przypadków śmiertelnych jest spodziewany podczas ablacji guzków płuc pod kontrolą TK [12].

Choroba oligometastatyczna

Leczenie miejscowe może być stosowane, jeśli mamy do czynienia z chorobą oligometastatyczną, która zwykle jest definiowana jako obecność 1–5 przerzutów w 1–2 narządów. Koncepcja ta wynika z dłuższego okresu przeżycia pacjentów, u których wszystkie zmiany wtórne zostaną usunięte lub zniszczone [4, 5].

Metastasektomia jest skuteczną metodą leczenia przerzutów raka jelita grubego do płuc [21], mimo że brak badania randomizowanego, które potwierdziłoby dane innych badań [22].

Jednak tylko wybrani pacjenci mogą być poddani resekcji, a drugi zabieg operacyjny jest ograniczony do jeszcze mniejszej grupy chorych. Dla pacjentów, którzy nie mogą być operowani ze względu na ogólne obciążenia ablacja i radioterapia należą do opcji leczenia.

Radioterapia stereotaktyczna (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia pacjentów, którzy nie mogą być operowani ze względów medycznych. Według Agolli i wsp. [23], Wegner i wsp. [24], oraz Yamamoto i wsp. [25] skuteczność SBRT jako 3-letnie ogólne przeżycie wynosiła odpowiednio 50,8%, 58% i 63,4%. Względnie niska skuteczność SBRT w tych badaniach prawdopodobnie jest związana z radioopornością przerzutów raka jelita grubego w porównaniu ze zmianami wtórnymi innych nowotworów — odsetki wznów miejscowych wynoszą odpowiednio 42% i 16% [8]. Według wytycznych NCCN radioterapia może być stosowana u takich pacjentów, ale jej rola jest ograniczona: „Konformalna radioterapia może być rozważana u starannie wybranych pacjentów lub w badaniach klinicznych i nie powinna być stosowana u pacjentów, którzy są potencjalnie resekcijni” [10].

Mimo to obecnie w Polsce SBRT jest jedyną dostępną metodą miejscowego leczenia pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do płuc, którzy nie mogą być operowani.

Doskonałe wyniki wielu badań, włączając prace Hasegawa i wsp. [13] z trzyletnim ogólnym przeżyciem na poziomie 84%, pokazują jak ważny pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do płuc jest pełny dostęp do termoablacji. Takie właśnie podejście widzimy w wytycznych NCCN v.2.2021: „Techniki ablacyjne mogą być rozważane do stosowania same lub w połączeniu z resekcją u pacjentów resekcyjnych. Wszystkie ogniska choroby powinny być poddane ablacji lub resekcji. Techniki ablacyjne mogą być także rozważane w leczeniu zmian nieresekcyjnych, które mogą być całkowicie zniszczone za pomocą ablacji” [10].

Ograniczenia

Ważnym ograniczeniem tej pracy jest mała grupa badanych pacjentów. Względnie krótki okres obserwacji może również być źródłem potencjalnych błędów. Brak danych o leczeniu systemowym tych pacjentów również należy do ograniczeń badania.

Wnioski

Wyniki tej pracy oraz innych publikacji, włączając aktualne wytyczne, wykazują, że termoablacja może być korzystna dla pacjentów z niewielką liczbą małych przerzutów raka jelita grubego do płuc. Metoda ta jest bezpieczna i powinna być dostępna dla pacjentów z oligometastatyczną chorobą płucną, którzy nie mogą być operowani.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.
- Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* 2006; 93(9): 1115–1122, doi: 10.1002/bjs.5349, indexed in Pubmed: 16804870.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 8–10, doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8, indexed in Pubmed: 7799047.
- Rees M, Tekkis PR, Welsh FKS, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 125–135, doi: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2, indexed in Pubmed: 18156932.
- Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer.* 2014; 50(5): 912–919, doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.008, indexed in Pubmed: 24411080.
- Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(1): 324–338, doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.02.093, indexed in Pubmed: 17588454.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235, indexed in Pubmed: 27380959.
- Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, et al. Colorectal Histology Is Associated With an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(5): 1044–1052, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.004, indexed in Pubmed: 26025776.
- Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(1): 57–59, doi: 10.2214/ajr.174.1.1740057, indexed in Pubmed: 10628454.
- Al BB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer NCCN Guidelines. NCCN Harmon Guidel Colon Cancer Version. 2021; 2: 1–5.
- de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients—Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial—Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(10): 1468–1474, doi: 10.1097/JTO.0000000000000632, indexed in Pubmed: 26230972.
- Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, et al. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41(10): 1530–1544, doi: 10.1007/s00270-018-2000-6, indexed in Pubmed: 29845348.
- Hasegawa T, Takaki H, Kodama H, et al. Three-year Survival Rate after Radiofrequency Ablation for Surgically Resectable Colorectal Lung Metastases: A Prospective Multicenter Study. *Radiology.* 2020; 294(3): 686–695, doi: 10.1148/radiol.2020191272, indexed in Pubmed: 31934829.
- Renaud S, Schaeffer M, Falcoz PE, et al. Perioperative bevacizumab improves survival following lung metastasectomy for colorectal cancer in patients harbouring v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue exon 2 codon 12 mutation†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51(2): 255–262, doi: 10.1093/ejcts/ezw304, indexed in Pubmed: 28186237.
- Nakajima J, Iida T, Okumura S, et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51(5): 869–873, doi: 10.1093/ejcts/ezw401, indexed in Pubmed: 28369355.
- Cao G, Cheng D, Ye L, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: 11 years of experiences. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175284, doi: 10.1371/journal.pone.0175284, indexed in Pubmed: 28394911.
- Win T, Groves AM, Ritchie AJ, et al. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respir Care.* 2007; 52(6): 720–726, indexed in Pubmed: 17521461.
- Stone B, Mangona VS, Johnson MD, et al. Changes in Pulmonary Function Following Image-Guided Stereotactic Lung Radiotherapy: Neither Lower Baseline Nor Post-SBRT Pulmonary Function Are Associated with Worse Overall Survival. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(12): 1762–1769, doi: 10.1097/JTO.0000000000000670, indexed in Pubmed: 26334751.
- Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer.* 2015; 121(19): 3491–3498, doi: 10.1002/cncr.29507, indexed in Pubmed: 26096694.
- Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and the Society of Interventional Oncology. *J Vasc Interv Radiol.* 2021; 32(8): 1241.e1–1241.e12, doi: 10.1016/j.jvir.2021.04.024, indexed in Pubmed: 34332724.
- Kanzaki R, Inoue M, Kimura T, et al. Role of pulmonary metastasectomy in colorectal cancer in the era of modern multidisciplinary therapy. *Surg Today.* 2017; 47(9): 1111–1118, doi: 10.1007/s00595-017-1478-x, indexed in Pubmed: 28205021.

22. Treasure T, Farewell V, Macbeth F, et al. PulMiCC Trial Group. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials*. 2019; 20(1): 718, doi: 10.1186/s13063-019-3837-y, indexed in Pubmed: 31831062.
23. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16(1): 58–64, doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.004, indexed in Pubmed: 27522627.
24. Wegner R, Ahmed N, Hasan S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung metastases from colorectal cancer: a single institution experience. *Color Cancer*. 2018; 7(3): CRC05, doi: 10.2217/crc-2018-0005.
25. Yamamoto T, Niibe Y, Matsumoto Y, et al. Analyses of local control and survival after stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal adenocarcinoma. *J Radiat Res*. 2020; 61(6): 935–944, doi: 10.1093/jrr/rraa071, indexed in Pubmed: 32940330.

Mohamad Arif¹, Mardiah Suci Hardianti², Nurina Tyagita³ , Azizah Hikma Safitri² 

¹Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine Science, Faculty of Medicine, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)/ Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang, Indonesia

²Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

³Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Indonesia

β-blokery w terapii nowotworów: wykazanie korzyści

Benefits of β-blockers in cancer treatment

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Arif M, Hardianti MS, Tyagita N, et al. Benefits of β-blockers in cancer treatment. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si,
Department of Biochemistry,
Faculty of Medicine,
Universitas Islam Sultan Agung
(UNISSULA),
Semarang Indonesia-50112
tel.: +62 24 6583584
e-mail: azizah.safitri@unissula.ac.id

STRESZCZENIE

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Naukowcy starają się opracować metody postępowania zmniejszające zagrożenia związane z nowotworami (np. przez zrozumienie wpływu efektorów układu współczulnego, jakimi są katecholaminy i receptory adrenergiczne, w procesach rozwoju nowotworów). Aktywacja przez katecholaminy w receptorach β-adrenergicznych (β1-AR, β2-AR, i β3-AR) może wpływać na cytokiny i układ odporności, stymulować karcynogenezę, makrofagi związane z guzem, angiogenezę oraz wpływać na mikrośrodowisko guza i ułatwiać przerzutowanie komórek nowotworowych, prowadząc do postępu choroby. β-blokery mogą hamować katecholaminy na β-AR i hamować różne szlaki niezbędne do rozwoju komórek nowotworowych oraz stymulują apoptozę komórek nowotworowych, obniżają poziom różnych mediatorów prozapalnych i obniżają poziom różnych czynników wzrostu komórek nowotworowych. Ponadto, β-blokery mają również zalety jako dodatkowa terapia nowotworu dzięki zwiększaniu wrażliwości na chemioradioterapię, zmniejszaniu kardiotoksyczności i poprawianiu kacheksji nowotworowej. Oczekuje się, że β-blokery zmniejszą śmiertelność i zwiększą przeżycie chorych na nowotwory. Niniejsza praca przeglądowa ocenia korzyści stosowania β-blokerów jako części kompleksowej opieki nad chorymi na nowotwory.

Słowa kluczowe: katecholamina, β-bloker, nowotwór, terapia

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in the world. Researchers keep attempting to develop therapy modalities to decrease the mortality and morbidity of cancer patients by trying to comprehend the effect of sympathetic nerves (through catecholamine and adrenergic receptors) in cancer development. Catecholamine activation in β-adrenergic receptors (β1-AR, β2-AR, and β3-AR) may influence cytokine and cancer immunity system, initiate tumorigenesis, stimulate tumor-associated macrophage and angiogenesis, influence tumor microenvironment, and facilitate cancer cell metastasis, leading to increased progressivity of cancer cells. β-blockers may inhibit catecholamine on β-AR and various types of paths needed for cancer cells to develop. β-blockers also stimulate cancer cell apoptosis, decrease pro-inflammatory mediators and growth factors of cancer cells. In addition, β-blockers also have benefits as supplementary cancer therapy, increase chemoradiotherapy sensitivity, decrease cardiotoxicity, and improve cancer cachexia. The benefits of β-blockers are expected to reduce morbidity and increase the survival rates of cancer patients. This review comprehensively assesses the benefit of β-blockers as a part of the complete management of cancer patients.

Key words: catecholamine, β-blockers, cancer, therapy

Tłumaczenie: prof. Ewa Bartnik

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 100-111

Wprowadzenie

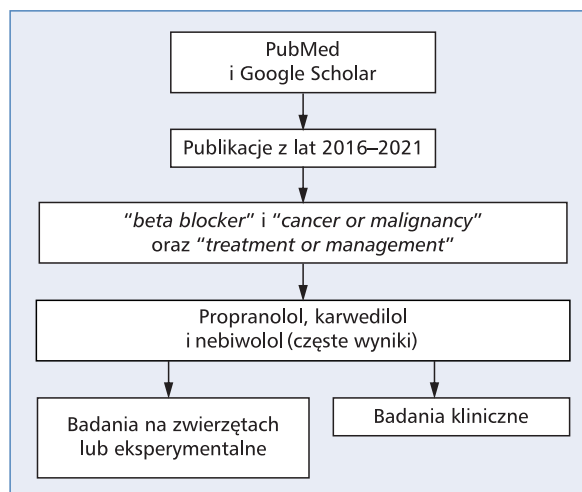
Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Globalne statystyki oszacowały, że w 2020 roku stwierdzono 19,3 mln nowych przypadków i 10 mln zgonów z powodu nowotworów. Opracowano różne metody postępowania w celu obniżenia zachorowalności i umieralności na nowotwory, jednak wyniki nadal nie są zadowalające [1]. Celem autorów jest określenie roli układu współczulnego (katecholaminy i receptory adrenergiczne) w rozwoju nowotworów [2].

Rola katecholamin i adrenaliny w progresji nowotworów jest związana z ich receptorami. Neurotransmitery katecholaminowe, epinefryna (EP) i norepinefryna (NE) są związane z receptorem α -adrenergicznym (α -AR) i β -adrenergicznym (β -AR) [3]. β -AR składa się z 3 typów: β 1-AR, β 2-AR, i β 3-AR. β -AR jest obecny w prawie wszystkich normalnych tkankach ludzkiego organizmu. Co ciekawe, ekspresja β -AR (szczególnie β 2-AR) wzrasta znacząco w pewnych typach pierwotnych komórek nowotworowych (najbardziej w czerniaku, raku piersi, przelyku, trzustki) i przerzutuujących komórkach nowotworowych. Aktywacja β -AR przez katecholaminę moduluje progresję i proliferację komórek guza [4]. Dodatkowo aktywacja β -AR reguluje procesy metaboliczne komórki, co wiąże się z inicjacją i progresją nowotworów (w tym — stanów zapalnych, angiogenezy, apoptozy, komunikacją między komórkami i ich mobilnością, naprawą uszkodzonego DNA, odpowiedzią immunologiczną związaną z nowotworem i przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym) [5].

β -blokery hamują receptory β -AR. β -blokery są tanimi lekami dostępnymi prawie na całym świecie ze stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa [6]. β -blokery zmniejszają efekty katecholamin w komórkach ludzkiego organizmu [7]. Hamowanie β -AR przez β -blokery ogranicza skłonność do progresji nowotworu i poprawia przeżycie chorych [8]. Równie korzystnym efektem β -blokerów jest zapobieganie działaniom niepożądanym chemioterapii i zwiększanie wrażliwości komórek nowotworowych na chemioterapię [9, 10]. Zalety β -blokerów w postępowaniu przeciwnowotworowym powinny być dokładniej zbadane.

Metody

Przegląd literatury w niniejszej pracy miał na celu analizę ostatnich wyników i publikacji dotyczących roli β -blokerów w postępowaniu przeciwnowotworowym. Dokonano przeglądu wszystkich publikacji z bazy danych *PubMed* i *Google Scholar* w latach 2016–2021, co przedstawiono na rycinie 1. Włączono starsze prace, jeśli dostarczały ważnych informacji. Najpierw stosowano określenia *catecholamine* i *cancer or malignancy*. Następnie używano określeń *beta blocker*, *cancer or malignancy*



Rycina 1. Diagram sekwencji działań przy wyborze prac

i *treatment or management*. Przeszukano także pod kątem innych słów kluczowych takich jak *chemo-radiotherapy*, *cardiotoxicity*, *cancer cachexia* lub *survival*.

Wyniki

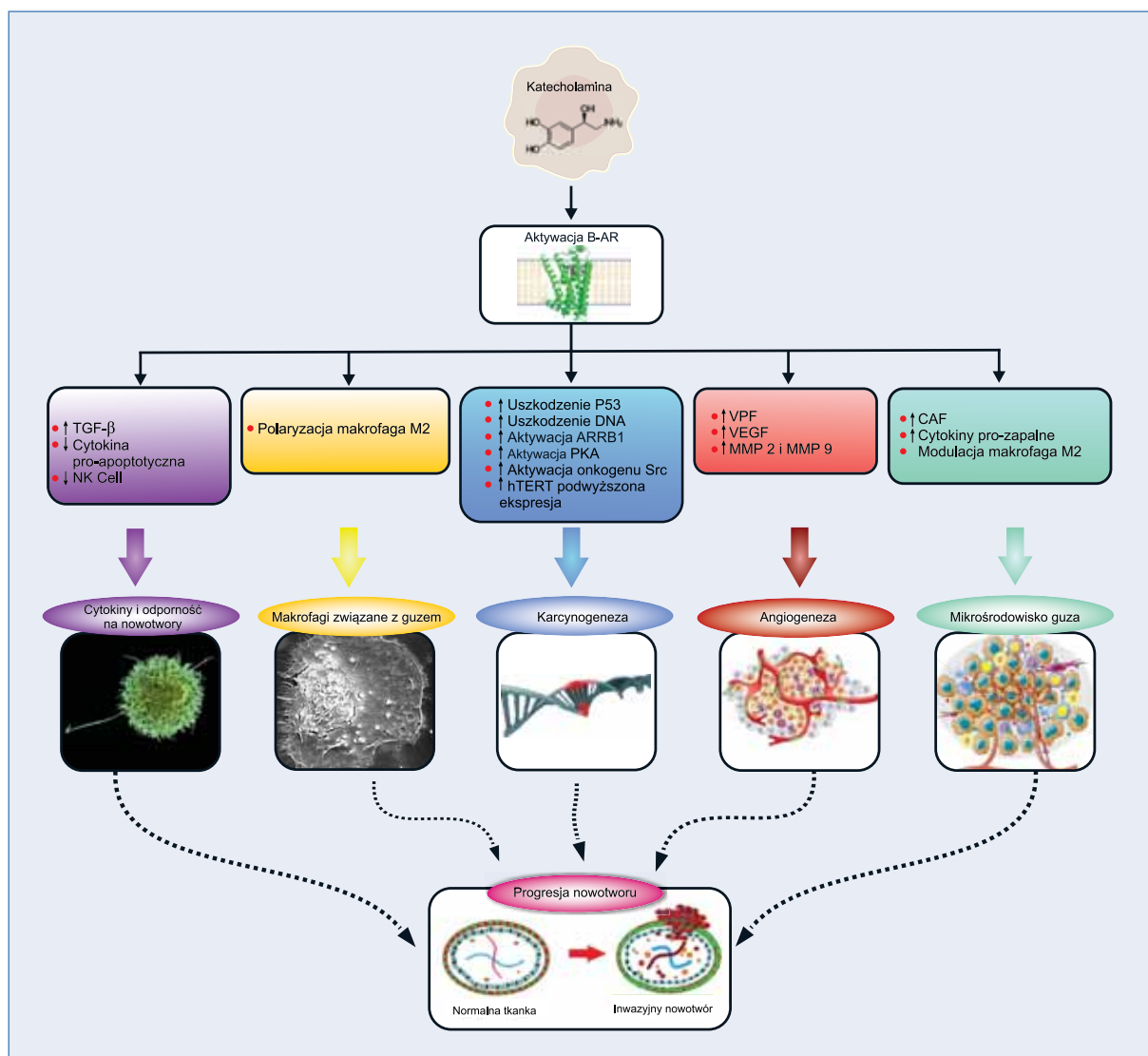
Katecholamina wpływa na cytokiny i układ odpornościowy w nowotworach

Katecholamina uwalniana w czasie przewlekłego stresu wpływa na odpowiedź immunologiczną [11]. Stymulacja katecholaminą na β -AR powoduje polaryzację makrofagów (ryc. 2) i produkcję cytokin, i powoduje rozwój i progresję raka piersi [12].

Przewlekła aktywacja sygnału β -AR u myszy zmniejsza aktywność i obniża liczbę komórek naturalnych zabójców (NK, *natural killer*) i zwiększa ryzyko przerzutów [13]. Aktywacja sygnału β -AR zwiększa także ekspresję białek anty-apoptotycznych (BAD, BCL-2, i MCP-1) na komórkach guza. Norepinefryna aktywuje szlak transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) w komórkach nowotworowych i zwiększa zdolność do tworzenia odległych przerzutów [11, 14]. Norepinefryna zwiększa również zdolność do chemotaksji komórek raka piersi do tworzenia odległych przerzutów z udziałem chemokin [15].

Katecholamina stymuluje polaryzację makrofagów M2

Aktywacja β -AR przez katecholaminę silnie stymuluje makrofag do polaryzacji do makrofaga M2 (ryc. 2). Stymulacja β -AR może nawet zmienić makrofag podobny do M1 w makrofag M2. Obniżenie zawartości katecholamin w organizmie może zmniejszyć polaryzację makrofagów do M2. M2 są obecne w dużych ilościach



Rycina 2. Działanie katecholaminy na progresję nowotworu; TGF β (*tumor growth factor beta*) – czynnik wzrostu guza typu β ; NK cell (*natural killer cell*) – naturalne komórki niszczące; ARRB (*arrestin beta 1*) – arrestyna $\beta 1$; PKA (*protein kinase A*) – kinaza białkowa A; VPF (*vascular permeability factor*) – czynnik przepuszczalności naczyń; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłónki naczyń; CAF (*cancer-associated fibroblasts*) – fibroblasty zależne od nowotworu; hTERT (*human telomerase reverse transcriptase*) – ludzka transkryptaza odwrotnej telomerazy; MMP (*matrix metalloproteinase*) – metallopeptydazy macierzy

wokół komórek guza razem z rosnącymi nowymi małutkami naczyńmi krwionośnymi, które wspierają procesy życiowe guza [12, 16].

Katecholamina indukuje karcynogenezę

Uszkodzenie DNA może indukować powstanie nowotworu [17]. Bezpośredni efekt katecholaminy na komórki nowotworowe polega na promocji karcynogenezy i proliferacji komórek guza. Katecholaminy wykazują również działanie antyapoptotyczne oraz promują przerzutowanie [18, 19]. Efekt katecholamin na $\beta 2$ -AR zwiększa degradację p53 i powoduje uszkodzenia

DNA. Ten proces odbywa się poprzez szlaki arrestin beta 1 (ARRB1), kinazę białkową A (PKA) i aktywację proto-onkogenów Src i Her2 [20, 21].

Przewlekła aktywacja adrenoceptora przez białka sprzęgnięte z G może indukować złośliwą transformację w normalnych komórkach [22]. Dłuższa ekspozycja komórek NIH3T3 na norepinefrynę i epinefrynę (eksperyment na mysich fibroblastach) zwiększa uszkodzenia DNA, szybkość proliferacji komórek i tworzenie guza. To pokazuje, że prawidłowe geny komórki działają jako proto-onkogeny, co jest wstępnym stadium powstawania nowotworu [20, 23]. Aktywacja PKA przez receptor $\beta 2$ -AR spowoduje powstanie reaktywnych form tlenu

(ROS, *reactive oxygen species*), które uszkadzają DNA. Katecholaminy indukują uszkodzenia DNA w normalnych komórkach i powodują rozwój nowotworu [21].

Inne dane pokazują, że norepinefryna indukuje fosforylację kanałów wapniowych zależnych od napięcia (VDCC, *voltage dependent calcium channels*) typu L przez szlak receptora β -adrenergicznego (β -AR)-PKA. VDCC indukuje mobilizację wapnia, powodując aktywację IGF-1R poprzez egzocytozę czynnika wzrostu 2 podobnego do insuliny (IGF2, *insulin-like growth factor*). U myszy posiadających specyficzny dla płuc IGF-1R następuje szybszy rozwój nowotworów płuc [24]. Norepinefryna także stymuluje ekspresję ludzkiej telomerazy-odwrotnej transkryptazy (hTERT, *telomerase reverse transcriptase*), która inicjuje tworzenie nowotworu poprzez przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*) [25].

Katecholamina wpływa na angiogenezę

Podtypy β -AR (β 1-AR, β 2-AR, i β 3-AR) są wyrażane na naczyniach krwionośnych guza [26]. Aktywacja β 2-AR przez katecholaminę na komórkach guza zwiększa produkcję czynników proangiogennych [27]. Norepinefryna aktywuje kinazę białkową cAMP (PKA), podwyższa syntezę czynnika przepuszczalności/czynnika wzrostu śródbłónka naczyń A (VPF/VEGF, *permeability factor/vascular endothelial growth factor-A*) i ekspresję macierzowej metaloproteazy 2 (MMP 2) i MMP 9 [28]. β 2-AR stymuluje także aktywację Epac1 (czynnik wymiany bezpośrednio aktywowany przez cAMP1) i PKA, co zwiększa poziom czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF) [29].

Aktywacja noradrenaliną β 2-AR komórek śródbłónka jest ważna dla rozpoczęcia procesu angiogenezy, który stymuluje wzrost komórek guza. Usunięcie β 2-AR z komórek śródbłónka hamuje przemiany metaboliczne potrzebne dla procesu angiogenezy. Fosforylacja oksydacyjna oraz tworzenie się mitochondrialnego cytochromu C także były podwyższone i hamowały angiogenezę i wzrost komórek nowotworowych [30].

Katecholamina wpływa na mikrośrodowisko guza

Neurotransmitter współczulnego układu nerwowego, jakim jest katecholamina, moduluje mikrośrodowisko komórek szpiku kostnego i zwiększa w ten sposób progresję nowotworu [31]. Norepinefryna poprzez β 3-AR zwiększa aktywację fibroblastów związanych z nowotworem (CAF, *cancer associated fibroblasts*) oraz utrzymuje sekrecję cytokin prozapalnych, która jest ważna dla utrzymania mikrośrodowiska guza. β 3-AR stymuluje również komórki prekursorowe (mezenchymalne komórki macierzyste i komórki prekursorowe śródbłónka) i mobilizację szpiku kostnego do komórek guza. Komórki prekursorowe stają się dojrzałymi CAF i wspierają procesy zapalne i angiogenezę komórek guza

[32]. Aktywacja β 3-AR powoduje, że komórki nowotworowe stają się bardziej wrażliwe na stymulację przez środowisko, a mianowicie hipoksję, dostępność składników odżywczych, liczbę CAF i makrofagi związane z nowotworem (CAM, *cancer associated macrophages*). Opisana kaskada jest jak błędne koło, które stymuluje mikrośrodowisko, procesy zapalne i angiogenezę [33, 34].

Katecholamina wpływa również na czynnik 1 pochodzący z komórek zrębu (CXCL12, *stromal cell-derived factor 1*), który zmienia hematopoetyczne komórki macierzyste i progenitorowe (HSPC, *hematopoietic stem and progenitor cells*) i ich magazynowanie w szpiku kostnym. Zmiana mikrośrodowiska jest preferowana jako miejsce dla przerzutów nowotworu [35].

Rola katecholamin w patogenezie nowotworów wymieniona powyżej wskazuje, że katecholaminy wpływają na wzrost i rozwój nowotworu. Działanie katecholamin w progresji nowotworu przedstawione zostało na rycinie 2. Uważa się także, że hamowanie receptora katecholamin wpływa na progresję nowotworu. Tak więc β -bloker jako agonista adrenoceptora β -AR może być stosowany do hamowania rozwoju nowotworu.

Efekt β -blokerów na nowotwory

Odnerwienie tkanki nowotworu hamuje przepływ katecholaminy na β -AR w komórkach nowotworowych oraz hamowanie wzrost i rozprzestrzeniania się. Podanie β -blokerów powoduje także odnerwienie tkanki nowotworowej i hamuje wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych [36, 37]. Katecholaminy wpływają na rozwój nowotworu poprzez ich aktywność na receptorach β -adrenergicznych (β -AR 1, β -AR 2 i β -AR 3) [38]. W cytowanej pracy podzielono β -bloker (tradycyjnie) na nieselektywne β -bloker i selektywne β -bloker. Zastosowano propranolol, karwedilol i nebiwolol jako przykładowe leki, ponieważ są one reprezentatywne dla każdego typu β -blokera, mają szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej i pojawiają się w wynikach niniejszych poszukiwań. Propranolol reprezentuje starszy nieselektywny β -bloker, karwedilol jest nowszym i nieselektywnym β -blokerem, natomiast nebiwolol reprezentuje selektywny β -bloker.

W pracy podzielono efekty β -blokerów na nowotwory na eksperymenty (*in vitro*) i badania kliniczne.

Efekty nieselektywnych β -blokerów w eksperymentalnych badaniach nowotworów

Propranolol

Hamowanie β -AR przez propranolol nie jest ograniczone. Jest to korzystne, ponieważ propranolol ma zdolność do hamowania efektów katecholamin

na wszystkich receptorach adrenergicznych (β 1-3AR) wyrażanych przez różne komórki nowotworowe [4, 5].

Podanie propranololu pewnym typom komórek nowotworowych w badaniach *in vitro* wykazuje efekt hamujący na różne typy szlaków metabolicznych komórek nowotworowych. Propranolol stymuluje aktywację polimerazy poli(ADP-rybozy), która jest enzymem związanym z naprawą DNA, stabilnością genomu i apoptozą w raku wątroby. Propranolol stymuluje apoptozę komórek raka wątroby przez wpływ na ekspresję enzymu kaspazy-3 [39]. Podanie propranololu do raka kolczystokomórkowego indukowanego przez norepinefrynę zmniejsza zdolność do inwazji i migracji nowotworu [40].

Chorzy z czerniakiem wykazują dobrą odpowiedź na propranolol [41, 42]. Propranolol obniża poziom VEGF, który odgrywa rolę w angiogenezie w czerniaku. Propranolol także stymuluje apoptozę komórek czerniaka przez indukowanie fazy G0/G1/S przez szlak kinazy białkowej B/kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny (PKB/MAPK, *protein kinase B/mitogen-activated protein kinase*) [43]. Apoptoza komórek raka jajnika jest stymulowana przez propranolol przez hamowanie cyklu komórkowego w fazie G2/M. Zawartość białek beclin-1 (*beclin-1*) i p62, które stymulują proces autofagii komórek raka jajnika jest także podwyższana przez propranolol [44].

Podanie propranololu w badaniu *in vitro* komórek raka jelita grubego obniża poziom czynnika indukowanego przez hipoksję 1 α (HIF1 α , *hypoxia inducible factor 1*) i anhidrazę węglanową IX (CA-IX). CA-IX jest białkiem, które naprawia mikrośrodowisko komórek nowotworowych i zwiększa przerzutowanie nowotworu. Propranolol zmniejsza ilość białek biorących udział w fosforylacji oksydacyjnej, co może potencjalnie zmniejszyć ryzyko odległych przerzutów komórek nowotworowych raka jelita grubego [45].

Propranolol ma zdolność do wpływania na immunomodulacyjne odpowiedzi komórek związane z nowotworami. Propranolol powoduje wzrost ilości cytokin IL-2, IL-4, IL-12, IL-17 i IFN- γ , które mogą hamować raka piersi u zwierząt doświadczalnych [46]. Propranolol zwiększa liczbę komórek CD 8+ i ekspresję GzmB/IFN- γ /T-bet na komórkach CD 8+ w tkance raka jelita grubego u myszy [47].

Karwedilol

Do niedawna badania przeciwnowotworowego działania karwedilolu były prowadzone *in vitro*. Komórki modelowe raka skóry, JB6P+, wykazują wysoką ekspresję β 2-AR. Podanie karwedilolu może hamować naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) i białko aktywatorowe (AP1, *activator protein*) potrzebne do transformacji komórek JB6P+ do komórek złośliwych [48]. Karwedilol obniża działanie przeciwwzpalne i łagodzi indukowaną przez UV aktywność AP-1 i NF-kB.

Może hamować złośliwą transformację komórek skóry po ekspozycji na światło ultrafioletowe [49, 50].

Karwedilol może zapobiegać powstaniu raka przewodowego po ekspozycji na silny karcynogen benzo(a)-piren poprzez hamowanie produkcji ROS, które stymulują aktywację szlaku sygnalizacji PI3K/AKT (ważny sygnał nadmiernego wzrostu komórek) [51].

Efekty selektywnych β -blokerów w eksperymentalnych badaniach nowotworów

Nebiwolol

Badania dotyczące hamowania nowotworów *in vitro* przez selektywne β -blokery są nadal bardzo ograniczone. Nebiwolol jest selektywnym inhibitorem β 1-AR i ma korzystne działanie na niektóre typy nowotworów. Nebiwolol hamuje wykorzystanie glukozy i palmitynianu do oddychania mitochondrialnego komórek raka jelita grubego, raka piersi, raka płuca i raka jajnika. Zahamowanie wykorzystania glukozy powoduje brak produkcji ATP potrzebnego do działania komórki nowotworowej [52]. Nebiwolol obniża ekspresję receptora VEGF2 potrzebnego do proliferacji komórek śródbłonna i hamuje proces angiogenezy. Nebiwolol hamuje cykl życiowy komórek nowotworowych przez zapobieganie aktywacji kinazy ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), która bierze udział w fazie S cyklu komórkowego [52]. W raku kolczystokomórkowym jamy ustnej nebiwolol aktywuje szlak sygnalizacji stresu retikulum endoplazmatycznego (ER) przez podwyższenie ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu. Stres ER wywołuje dysfunkcję mitochondriów i zahamowanie wzrostu komórek [53]. Przeprowadzono nieliczne badania związane z selektywnym β -blokerem na nowotworach ponieważ inhibicja jest specyficzna tylko dla β 1-AR. Podsumowanie zalet stosowania β -blokerów w hamowaniu progresji nowotworów przedstawiono w tabeli 1.

Efekty niselektywnych β -blokerów w klinicznych badaniach nowotworów

Propranolol

Propranolol jest użyteczny i wykazuje korzystne działanie u chorych z różnymi typami raka piersi. Propranolol podany chorym z wczesnym rakiem piersi obniża ekspresję pro-proliferacyjnego białka Ki-67. Fosforylacja mediatorów regulujących podział komórek nowotworowych (p44/42 MAPK, p38 MAPK, JNK, i CREB) spada, podczas gdy wzrasta fosforylacja mediatorów stymulujących apoptozę komórek nowotworowych (AKT, p53 i GSK3 β) [54].

Tabela 1. Podsumowanie zalet β blokerów w hamowaniu progresji nowotworów (badanie *in vitro*)

Literatura	Leki	Typ nowotworu	Mechanizm	Efekt
[39]	Propranolol	Rak wątroby	↑ cięcia polimerazy ADP-ryboza ↑ indukowane zatrzymanie w fazie S ↓ ekspresja kaspazy-3	↑ apoptoza w komórce raka wątroby
[40]	Propranolol	Rak kolczystokomórkowy	↓ efekty norepinefryny	↓ migracja i inwazyjność komórek
[44]	Propranolol	Rak jajnika	↑ zatrzymanie cyklu komórkowego ↑ fosforylacja JNK	Indukował apoptozę komórek raka i ochronną autofagię
[45]	Propranolol	Rak jelita grubego	↓ poziom HIF1 α i anhidrazy węglanowej IX ↓ białka w fosforylacji oksydacyjnej	↓ potencjał do przerzutowania potential ↓ żywotność i proliferację komórek
[46]	Propranolol	Rak piersi	↑ immunomodulatorowe odpowiedzi komórkowe związane z rakiem ↑ IL-2, IL-4, IL-12, IL-17, i IFN- γ	↑ odporność komórkowa na nowotwory
[47]	Propranolol	Rak jelita grubego	↑ komórki CD 8+ ↑ ekspresja GzmB /IFN- γ /T-bet na komórkach CD 8+	↑ odporność komórkowa na nowotwory
[48]	Karwedilol	Rak skóry	↓ EGF ↓ activator protein-1	↑ chemioprewencja raka skóry
[50]	Karwedilol	Rak skóry	↓ aktywność indukowana przez AP-1 i NF-kB	↓ aktywność zapalna raka skóry ↓ złośliwa transformacja komórek skóry
[51]	Karwedilol	Komórki nabłonka piersi	↓ obniżona indukowana przez ROS sygnalizacja kinaza 3-fosfoinozytydu/ /kinaza białkowa B	↓ złośliwa proliferacja komórek nabłonka piersi
[52]	Nebiwołol	Niespecyficzne Komórki nowotworowe	↓ oddychanie mitochondriów ↓ fosforylacja oksydacyjna ↓ aktywności syntazy ATP ↓ VEGF	↓ wzrost guza i angiogeneza guza
[53]	Nebiwołol	Rak kolczystokomórkowy jamy ustnej	↑ stres retikulum endoplazmatycznego ↑ ekspresja indukowalnej syntazy tlenu azotu	↑ mitochondrialna dysfunkcja i zatrzymanie wzrostu komórek nowotworowych

Propranolol podany jako terapia adiuwantowa chorym z zaawansowanym rakiem piersi (stadium III lub IV) obniża ekspresję pro-proliferacyjnego białka Ki-67 i białka Bcl-2 poprawiającego przeżycie i zwiększa ekspresję pro-apoptotycznego białka p53. Propranolol jest użyteczny w raku piersi wczesnym i uogólnionym [55].

Zastosowanie propranololu przed diagnozą nowotworu zmniejsza ryzyko progresji nowotworu. Wskaźnik śmiertelności w raku piersi także jest znacznie mniejszy u chorych otrzymujących propranolol [56]. Propranolol podany 7 dni przed operacją raka piersi obniża poziom biomarkerów stanu zapalnego sprzyjającego przerzutowaniu [57]. Co więcej, podanie propranololu chorym z potrójnie negatywnym rakiem piersi zwiększa przeżycie wolne od progresji i zmniejsza ryzyko przerzutów. Przeżycie wolne od progresji choroby chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi w późnym stadium jest

lepsze po podaniu propranololu. Propranolol zwiększa także wrażliwość na terapię trastuzumabem u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi [58].

Podanie okołooperacyjne propranololu w kombinacji z etodolakim (20 dni) powoduje obniżenie przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, zmniejsza liczbę monocytów CD14+ i komórek B CD19+ infiltrujących guz oraz zwiększa liczbę komórek naturalnych zabójców CD56+ [59]. Propranolol przedłuża czas do zaprzestania stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKIs, *epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors*), poprawia przeżycia całkowite chorych z gruczolakorakiem płuca otrzymujących EGFR-TKI w pierwszej linii leczenia [60]. Propranolol poprawia także ogólne przeżycie u chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym [61].

Tabela 2. Podsumowanie zalet β blokerów w hamowaniu progresji nowotworów (badanie kliniczne)

Literatura	Leki	Typ nowotworu	Mechanizm	Efekt
[54]	Propranolol	Wczesne stadium raka piersi	↓ pro-proliferacyjne białko Ki-67 ↓ fosforylacja mediatora regulującego podział komórek nowotworowych (p44/42 MAPK, p38 MAPK, JNK, i CREB) ↑ fosforylacja mediatora stymulującego apoptozę komórek nowotworowych (AKT, p53, i GSK3 β)	Obniża wskaźnik proliferacji guza
[55]	Propranolol	Późne stadium raka piersi	↓ pro-proliferacyjne białko Ki-67 ↓ białko Bcl-2 sprzyjające przeżyciu ↑ ekspresja pro-apoptotycznego białka p53	↓ progresja cyklu komórkowego komórek nowotworowych ↑ apoptoza komórek
[56, 58]	Propranolol	Rak piersi	—	↓ rozwój przerzutów ↓ wznowa guza ↑ okres wolny od choroby
[59]	Propranolol plus etodolac	Jelito grube	↓ przejście nabłonkowo/mezenchymalne ↓ komórki CD14+ i CD19+ B infiltrujące guz ↑ komórki naturalnych zabójców CD56+	Poprawia marker raka jelita grubego
[60]	Propranolol	Gruzołakorak płuca	—	↑ czas do zaprzestania podawania leków (EGFR-TKIs) i ↑ ogólne przeżycia przy gruczołakoraku płuc
[62]	Karwedilol	Rak żołądka i płuca	—	↓ ryzyko raka żołądka i płuc
[63]	Nieselektywne β -blokery (w tym karwedilol)	HCC	—	↓ występowanie HCC przy marskości wątroby
[64]	Karwedilol	Rak piersi	blokuje regulację przez nerwy	↓ śmiertelność związana z nowotworem ↓ wzrost guza

HCC (hepatocellular carcinoma) — rak wątrobowokomórkowy

Karwedilol

W badaniu populacyjnym wykazano, że długoterminowe stosowanie karwedilolu obniża ryzyko raka żołądka i płuca [62]. Nieselektywne β -blokery (np. karwedilol) zmniejszają częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby [63]. Karwedilol także blokuje regulację nerwową zmniejszając śmiertelność w raku piersi [64].

Efekty selektywnych β -blokerów w klinicznych badaniach nowotworów

Nasze przeszukiwania wykazały, że badania kliniczne nebiwololu są nadal ograniczone. Korzyści ze stosowania selektywnych β -blokerów dotyczą kardiotoxyczności indukowanej przez chemioradioterapię (jak podano w tabeli 2).

Podanie β -blokera nie tylko wpływa na progresję nowotworu w badaniach klinicznych, ale również ma wartość w adiuwantowym postępowaniu u chorych leczonych oszczędzająco.

β -blokery zwiększają wrażliwość komórek nowotworowych na chemioradioterapię

Chemioradioterapia jest często stosowana u chorych na nowotwory. Stymulacja katecholaminą zwiększa progresję nowotworu i może zmniejszać efekt chemioterapii (np. doksorubicyny) na komórki nowotworowe. Hamowanie skuteczności doksorubicyny zachodzi na drodze zwiększenia ekspresji *silent information regulator 1* (Sirt-1) przez stymulację przez katecholaminę [10].

Podanie β -blokera zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych płuca na radioterapię i cisplatynę. Propranolol w kombinacji z radioterapią lub cisplatyną obniża ekspresję kinazy fosfoproteinowej A (p-PKA, *phosphoprotein kinase A*), która hamuje przeżycie klonogennych komórek gruczołakoraka płuca w porównaniu z samą radioterapią lub cisplatyną [65]. Podanie propranololu do mięsaka zwiększa wrażliwość na doksorubicynę przez zmianę metabolizmu leku w wewnątrzkomórkowych lizosomach. Propranolol hamuje pompę, która uwalnia doksorubicynę na

zewnątrz komórki, podwyższając poziom wewnątrzkomórkowej doksorubicyny i zwiększając jej zdolność do uszkodzenia DNA komórek nowotworowych [66]. Propranolol także zwiększa wrażliwość komórek białaczki szpikowej na doksorubicynę [67].

Propranolol podany myszom zwiększa wrażliwość komórek raka żołądka na radioterapię. Propranolol obniża ekspresję NF- κ B, EGFR, VEGF, COX-2 w komórkach raka żołądka co zwiększa ich wrażliwość na radioterapię [68]. Propranolol i karwedilol znacznie zmniejszają ilość komórek kostniakomięsaka po napromieniowaniu dawką 3 Gy, co wykazano na modelu zwierzęcym [69].

β -blokery zwiększają skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych

β -bloker także zwiększa skuteczność immunoterapii. Cytotoksyczne limfocyty T CD8+ (CTLs, *cytotoxic T lymphocytes*) są jednym z celów terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*). Limfocyty zabijają komórki nowotworowe prezentujące cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC klasy 1 [70]. Z drugiej strony, aktywacja β -AR w komórkach CTL CD8+ zmniejsza ich zdolność do zabijania komórek nowotworowych, zmniejszając ich zdolność do produkcji interferonu. Podanie β -blokeru zwiększa liczbę komórek CTL CD8+ [71]. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujący ICI w kombinacji z β -blokerem wykazują lepsze przeżycie wolne od progresji choroby [72].

β -blokery zapobiegają efektom kardiotoksycznym chemioradioterapii

Antracykliny są lekami wykazującymi kardiotoksyczność. Antracyklina powoduje zwiększoną akumulację reaktywnych form tlenu w mitochondriach mięśnia sercowego [73]. β -blokery (karwedilol i nebiwolol) działają jako antyoksydanty, które zmniejszają stres oksydacyjny w mięśniu sercowym, zapobiegają uszkodzeniom serca przez antracyklinę [74, 75].

Karwedilol zapobiega zmniejszeniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*), zapobiega dysfunkcji rozkurczowej i remodelowaniu serca. Karwedilol obniża poziom markerów uszkodzenia serca u chorych leczonych antracyklinami lub trastuzumabem [76–79].

Nebiwolol zapobiega zmniejszeniu szybkości mięśnia sercowego i deformacji mięśnia komory u chorych z rakiem piersi leczonych doksorubicyną [80]. Ten efekt ochronny wynika z jego zdolności do modulowania

kaspaazy-3, e/i NOS i TNF alfa, co zapobiega apoptozie w mięśniu sercowym [81]. Nebiwolol także podwyższa zawartość tlenu azotu, działając jako antyoksydant [82].

Radioterapia piersi może także powodować kardiotoksyczność — uszkodzenia obejmują kardiomiopatię, przyspieszenie tworzenia miażdżycy, zwłóknienie zastawek i tkanki osierdziowej oraz zaburzenia przewodnictwa serca [83]. Na ogół uszkodzenia te można leczyć poprzez stosowanie β -blokerów [84, 85].

β -blokery zapobiegają kacheksji nowotworowej

Obecnie nie jest znana specyficzna terapia dla kacheksji związanej z nowotworem. Jedną z proponowanych terapii jest podanie β -blokeru [86, 87]. Kacheksja, oprócz poważnego zmniejszenia masy mięśni, także obniża masę mięśnia sercowego (kacheksja sercowa). Kacheksja sercowa utrudnia leczenie kardiotoksyczności indukowanej przez chemioterapię [88, 89]. β -blokery (szczególnie selektywne β 1-blokery) zapobiegają pogarszaniu się kacheksji mięśnia sercowego [90, 91]. Espindolol zwiększa masę ciała i zawartość tłuszczu u pacjentów z rakiem jelita grubego i płuca. Efekt espendololu wiąże się z jego zdolnością do spowalniania metabolizmu (nieselektywne hamowanie β -AR), zmniejszania zmęczenia i termogenezy (agonista kluczowych receptorów 5-HT1 α) i efektem pro-anabolicznym (częściowy agonista receptorów β -2) [92].

β -blokery i przeżycie

Przegląd literatury w niniejszej pracy wykazuje, że β -blokery, szczególnie nieselektywne β -blokery, są korzystne w poprawianiu ogólnego przeżycia przez zapobieganie progresji nowotworu i jako leczenie adiuwantowe w ramach konwencjonalnej terapii (jak wspomniano w tabeli 3). Jednak β -blokery nie zawsze poprawiały całkowite przeżycia (OS, *overall survival*).

Metaanaliza wykazuje, że β -blokery obniżają współczynnik ryzyka śmierci z dowolnej przyczyny u chorych na nowotwory [93] oraz zwiększają całkowite przeżycia i przeżycia wolne od choroby (szczególnie dla raka jajnika, raka trzustki, raka piersi i czerniaka) [94, 95]. Podanie β -blokeru chorym na raka piersi znacznie zmniejsza występowanie przerzutów, nawrotu i wydłuża czas wolny od choroby [96].

Badania przeprowadzone przez Na i wsp. sugerują — wręcz przeciwnie — brak dowodów wykazujących korelację stosowania β -blokerów z całkowitym przeżyciem, umieralnością ze wszystkich przyczyn, przeżyciem wolnym od choroby i przeżyciem wolnym od nawrotu u chorych na nowotwory. Te odmiennie wyniki

Tabela 3. Podsumowanie poprawy przeżycia chorych na nowotwory pod wpływem β -blokerów

Piśmiennictwo	Lek	Typ nowotworu	Typ badania	Efekt
[93]	β -bloker	—	Systematyczny przegląd i metaanaliza	↓ umieralność ze wszystkich przyczyn
[94]	β -bloker	—	Metaanaliza	↑ całkowite przeżycie ↑ przeżycie wolne od choroby
[95]	β -bloker	Rak jajnika, rak trzustki, rak piersi i czerniak	Metaanaliza	↑ przeżycie związane z nowotworem
[96]	β -bloker	Rak piersi	Retrospektywne	↑ okres wolny od choroby
[61]	Propranolol	Nieoperacyjny HCC	Badanie oparte na populacji	↓ ryzyko śmierci

HCC (hepatocellular carcinoma) — rak wątrobowokomórkowy

są skutkiem innego schematu badań, odmiennych leków, typu i stopnia nowotworu, zbyt heterogennej badanej populacji i czasu podania β -blokerów [93, 97]. Inne przyczyny wynikają z progresji nowotworu wywołanej przez różne szlaki molekularne (nie tylko przez szlaki związane z katecholaminą) [98, 99]. Ponadto, jest wiele czynników zewnętrznych, które wpływają na umieralność/całkowite przeżycia u chorych na nowotwory (tzn. depresja, sytuacja ekonomiczna, opóźniona terapia, leczenie operacyjne, żywienie) poza samym nowotworem [100]. Na różnice w wynikach badania wpływu β -blokerów na przeżycie u chorych na nowotwory może też wpływać skrzywienie czasu nieśmiertelności (ITB, *immortal time bias*). ITB może powodować lepsze wyniki badań związanych z przeżyciem. Wyniki metaanaliz i systematycznego przeglądu wykluczającego wpływ ITB na β -blokerów w przeżywalności w nowotworach nie wykazały znaczących efektów [101, 102].

Podsumowanie

Podanie β -blokerów hamuje aktywację przez katecholaminy poprzez β -adrenoceptory (β_1 -AR, β_2 -AR i β_3 -AR), co hamuje powstawanie komórek nowotworowych, progresję nowotworów i przerzutowanie. β -blokerów są także użyteczne w zapobieganiu kacheksji i kardiotoxyczności związanej z chemioterapią oraz zwiększają wrażliwość na immunoterapię i chemioterapię. Korzyści ze stosowania β -blokerów będą większe przy zastosowaniu do nowotworów, które silnie wyrażają receptory β -adrenergiczne (np. czerniak, rak piersi). Nieselektywne β -blokerów są lepsze od selektywnych β -blokerów ponieważ blokują wszystkie trzy typy receptorów β -adrenergicznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.
- Coelho M, Soares-Silva C, Brandão D, et al. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143(2): 275–291, doi: 10.1007/s00432-016-2278-1, indexed in Pubmed: 27709364.
- Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol.* 2016; 6(3): 1239–1278, doi: 10.1002/cphy.c150037, indexed in Pubmed: 27347892.
- Rains SL, Amaya CN, Bryan BA. Beta-adrenergic receptors are expressed across diverse cancers. *Oncoscience.* 2017; 4(7–8): 95–105, doi: 10.18632/oncoscience.357, indexed in Pubmed: 28966942.
- Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(5): 1201–1206, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641, indexed in Pubmed: 22186256.
- do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, et al. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2019; 15(1): 22–31, doi: 10.2174/1573402114666180918102735, indexed in Pubmed: 30227820.
- Berg T. β_1 -Blockers Lower Norepinephrine Release by Inhibiting Presynaptic, Facilitating β_1 -Adrenoceptors in Normotensive and Hypertensive Rats. *Front Neurol.* 2014; 5: 51, doi: 10.3389/fneur.2014.00051, indexed in Pubmed: 24795691.
- Peixoto R, Pereira Md, Oliveira M. Beta-Blockers and Cancer: Where Are We? *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13(6), doi: 10.3390/ph13060105, indexed in Pubmed: 32466499.
- Guirjal DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Effect of prophylactic beta-blocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy $\pm$ trastuzumab. *Breast.* 2018; 37: 64–71, doi: 10.1016/j.breast.2017.10.010, indexed in Pubmed: 29101824.
- Chen H, Zhang W, Cheng X, et al. β_2 -AR activation induces chemoresistance by modulating p53 acetylation through upregulating Sirt1 in cervical cancer cells. *Cancer Science.* 2017; 108(7): 1310–1317, doi: 10.1111/cas.13275.
- Qiao G, Chen M, Bucsek MJ, et al. Adrenergic Signaling: A Targetable Checkpoint Limiting Development of the Antitumor Immune Response. *Front Immunol.* 2018; 9: 164, doi: 10.3389/fimmu.2018.00164, indexed in Pubmed: 29479349.
- Qin Jf, Jin Fj, Li N, et al. Adrenergic receptor β_2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. *BMB Rep.* 2015; 48(5): 295–300, doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.5.008, indexed in Pubmed: 25748171.
- Shakhar G, Ben-eliyahu S. In Vivo Beta Adrenergic Stimulation Suppresses Natural Killer Activity and Compromises Resistance to Tumor Metastasis in Rats. *J Immunol.* 1998; 160(7): 3251–3258.
- Pu J, Zhang X, Luo H, et al. Adrenaline promotes epithelial-to-mesenchymal transition via HuR-TGF β regulatory axis in pancreatic cancer cells and the implication in cancer prognosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 493(3): 1273–1279, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.146, indexed in Pubmed: 28965949.

15. Drell TL, Joseph J, Lang K, et al. Effects of Neurotransmitters on the Chemokinesis and Chemotaxis of MDA-MB-468 Human Breast Carcinoma Cells. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003; 80(1): 63–70, doi: 10.1023/a:1024491219366.
16. Xia Y, Wei Ye, Li ZY, et al. Catecholamines contribute to the neovascularization of lung cancer via tumor-associated macrophages. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 111–121, doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.004, indexed in Pubmed: 31176001.
17. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol*. 2019; 25: 101084, doi: 10.1016/j.redox.2018.101084, indexed in Pubmed: 30612957.
18. Dai S, Mo Y, Wang Y, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol*. 2020; 10: 1492, doi: 10.3389/fonc.2020.01492, indexed in Pubmed: 32974180.
19. Lamboy-Caraballo R, Ortiz-Sanchez C, Acevedo-Santiago A, et al. Norepinephrine-Induced DNA Damage in Ovarian Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6), doi: 10.3390/ijms21062250, indexed in Pubmed: 32213975.
20. Flint MS, Baum A, Episcopo B, et al. Chronic exposure to stress hormones promotes transformation and tumorigenicity of 3T3 mouse fibroblasts. *Stress*. 2013; 16(1): 114–121, doi: 10.3109/10253890.2012.686075, indexed in Pubmed: 22506837.
21. Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, et al. A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature*. 2011; 477(7364): 349–353, doi: 10.1038/nature10368, indexed in Pubmed: 21857681.
22. Eng JWL, Kokolus KM, Reed CB, et al. A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63(11): 1115–1128, doi: 10.1007/s00262-014-1617-9, indexed in Pubmed: 25307152.
23. Allen LF, Lefkowitz RJ, Caron MG, et al. G-protein-coupled receptor genes as protooncogenes: constitutively activating mutation of the alpha 1B-adrenergic receptor enhances mitogenesis and tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(24): 11354–11358, doi: 10.1073/pnas.88.24.11354, indexed in Pubmed: 1662393.
24. Jang HJ, Boo HJ, Lee HoJ, et al. Chronic Stress Facilitates Lung Tumorigenesis by Promoting Exocytosis of IGF2 in Lung Epithelial Cells. *Cancer Res*. 2016; 76(22): 6607–6619, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0990, indexed in Pubmed: 27651310.
25. Choi MJ, Cho KH, Lee S, et al. hTERT mediates norepinephrine-induced Slug expression and ovarian cancer aggressiveness. *Oncogene*. 2015; 34(26): 3402–3412, doi: 10.1038/ncr.2014.270, indexed in Pubmed: 25151968.
26. Chisholm KM, Chang KW, Truong MT, et al. β -Adrenergic receptor expression in vascular tumors. *Mod Pathol*. 2012; 25(11): 1446–1451, doi: 10.1038/modpathol.2012.108, indexed in Pubmed: 22743651.
27. Chakraborty D, Sarkar C, Basu B, et al. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2009; 69(9): 3727–3730, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289, indexed in Pubmed: 19383906.
28. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12(8): 939–944, doi: 10.1038/nm1447, indexed in Pubmed: 16862152.
29. Garg J, Feng YX, Jansen SR, et al. Catecholamines facilitate VEGF-dependent angiogenesis via β 2-adrenoceptor-induced Epac1 and PKA activation. *Oncotarget*. 2017; 8(27): 44732–44748, doi: 10.18632/oncotarget.17267, indexed in Pubmed: 28512254.
30. Zahalka AH, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science* (80-). 2017; 358: 321–326.
31. Wang W, Li L, Chen N, et al. Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 601738, doi: 10.3389/fcell.2020.601738, indexed in Pubmed: 33392191.
32. Santi A, Kugerski FG, Zanivan S. Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics*. 2018; 18(5-6): e1700167, doi: 10.1002/pmic.201700167, indexed in Pubmed: 29280568.
33. Calvani M, Pelon F, Comito G, et al. Norepinephrine promotes tumor microenvironment reactivity through β 3-adrenoreceptors during melanoma progression. *Oncotarget*. 2015; 6(7): 4615–4632, doi: 10.18632/oncotarget.2652, indexed in Pubmed: 25474135.
34. Chiarugi P, Filippi L. β 3-adrenoreceptor and tumor microenvironment: a new hub. *Oncimmunology*. 2015; 4(11): e1026532, doi: 10.1080/2162402X.2015.1026532, indexed in Pubmed: 26504670.
35. Hanns P, Paczulla AM, Medinger M, et al. Stress and catecholamines modulate the bone marrow microenvironment to promote tumorigenesis. *Cell Stress*. 2019; 3(7): 221–235, doi: 10.15698/cst2019.07.192, indexed in Pubmed: 31338489.
36. Boilly B, Faulkner S, Jobling P, et al. Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer. *Cancer Cell*. 2017; 31(3): 342–354, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005, indexed in Pubmed: 28292437.
37. Hondermarck H, Jobling P. The Sympathetic Nervous System Drives Tumor Angiogenesis. *Trends Cancer*. 2018; 4(2): 93–94, doi: 10.1016/j.trecan.2017.11.008, indexed in Pubmed: 29458965.
38. Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of Cancer: the Role of β -Adrenergic Receptor Signaling in Various Tumor Environments. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21), doi: 10.3390/ijms21217958, indexed in Pubmed: 33114769.
39. Wang F, Liu H, Wang F, et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5213–5221, doi: 10.3892/mmr.2018.8476, indexed in Pubmed: 29393410.
40. Bravo-Calderón DM, Assao A, Garcia NG, et al. Beta adrenergic receptor activation inhibits oral cancer migration and invasiveness. *Arch Oral Biol*. 2020; 118: 104865, doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104865, indexed in Pubmed: 32801034.
41. Vojvodic A, Vojvodic P, Vaskovic-Jovicevic T, et al. Beta Blockers and Melanoma. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(18): 3110–3112, doi: 10.3889/oamjms.2019.782.
42. De Giorgi V, Geppetti P, Lupi C, et al. The Role of β -Blockers in Melanoma. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15(1): 17–26, doi: 10.1007/s11481-019-09876-9, indexed in Pubmed: 31482435.
43. Bustamante P, Miyamoto D, Goyeneche A, et al. Beta-blockers exert potent anti-tumor effects in cutaneous and uveal melanoma. *Cancer Medicine*. 2019; 8(17): 7265–7277, doi: 10.1002/cam4.2594.
44. Zhao S, Fan S, Shi Y, et al. Propranolol induced apoptosis and autophagy the ROS/JNK signaling pathway in Human Ovarian Cancer. *J Cancer*. 2020; 11(20): 5900–5910, doi: 10.7150/jca.46556, indexed in Pubmed: 32922532.
45. Barathova M, Grossmannova K, Belvonicikova P, et al. Impairment of Hypoxia-Induced CA IX by Beta-Blocker Propranolol-Impact on Progression and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22), doi: 10.3390/ijms21228760, indexed in Pubmed: 33228233.
46. Ashrafi S, Shapouri R, Shirkhani A, et al. Anti-tumor effects of propranolol: Adjuvant activity on a transplanted murine breast cancer model. *Biomed Pharmacother*. 2018; 104: 45–51, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.002, indexed in Pubmed: 29758415.
47. Liao P, Song K, Zhu Z, et al. Propranolol Suppresses the Growth of Colorectal Cancer Through Simultaneously Activating Autologous CD8 T Cells and Inhibiting Tumor AKT/MAPK Pathway. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108(3): 606–615, doi: 10.1002/cpt.1894, indexed in Pubmed: 32418204.
48. Chang A, Yeung S, Thakkar A, et al. Prevention of skin carcinogenesis by the β -blocker carvedilol. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015; 8(1): 27–36, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0193, indexed in Pubmed: 25367979.
49. Huang KM, Liang S, Yeung S, et al. Topically Applied Carvedilol Attenuates Solar Ultraviolet Radiation Induced Skin Carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017; 10(10): 598–606, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0132, indexed in Pubmed: 28912118.
50. Chen M, Shamim MdA, Shahid A, et al. Topical Delivery of Carvedilol Loaded Nano-Transfersomes for Skin Cancer Chemoprevention. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12), doi: 10.3390/pharmaceutics12121151, indexed in Pubmed: 33260886.
51. Ma Z, Liu X, Zhang Q, et al. Carvedilol suppresses malignant proliferation of mammary epithelial cells through inhibition of the ROS-mediated PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol Rep*. 2019; 41(2): 811–818, doi: 10.3892/or.2018.6873, indexed in Pubmed: 30483797.
52. Nuevo-Tapiolas C, Santacatterina F, Stamatakis K, et al. Coordinate β -adrenergic inhibition of mitochondrial activity and angiogenesis arrest tumor growth. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3606, doi: 10.1038/s41467-020-17384-1, indexed in Pubmed: 32681016.
53. Chen Q, Jiang H, Wang Z, et al. Adrenergic Blockade by Nebivolol to Suppress Oral Squamous Cell Carcinoma Growth Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondria Dysfunction. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 691998, doi: 10.3389/fphar.2021.691998, indexed in Pubmed: 34456721.
54. Montoya A, Amaya CN, Belmont A, et al. Use of non-selective β -blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(4): 6446–6460, doi: 10.18632/oncotarget.14119, indexed in Pubmed: 28031536.
55. Montoya A, Varela-Ramirez A, Dickerson E, et al. The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer. *Biomed J*. 2019; 42(3): 155–165, doi: 10.1016/j.bj.2019.02.003, indexed in Pubmed: 31466709.

56. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): 2635–2644, doi: 10.1200/JCO.2010.33.5422, indexed in Pubmed: 21632503.
57. Hiller J, Cole S, Crone E, et al. Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clinical Cancer Research.* 2019; 26(8): 1803–1811, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2641.
58. Pantziarka P, Bryan BA, Crispino S, et al. Propranolol and breast cancer—a work in progress. *Ecanermedicalscience.* 2018; 12: ed82, doi: 10.3332/ecancer.2018.ed82, indexed in Pubmed: 30034523.
59. Haldar R, Ricon-Becker I, Radin A, et al. Perioperative COX2 and β -adrenergic blockade improves biomarkers of tumor metastasis, immunity, and inflammation in colorectal cancer: A randomized controlled trial. *Cancer.* 2020; 126(17): 3991–4001, doi: 10.1002/cnrc.32950, indexed in Pubmed: 32533792.
60. Chang CH, Lee CH, Ko JC, et al. Effect of β -Blocker in Treatment-Naïve Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma Receiving First-Generation EGFR-TKIs. *Front Oncol.* 2020; 10: 583529, doi: 10.3389/fonc.2020.583529, indexed in Pubmed: 33194721.
61. Chang PY, Chung CH, Chang WC, et al. The effect of propranolol on the prognosis of hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0216828, doi: 10.1371/journal.pone.0216828, indexed in Pubmed: 31125347.
62. Lin CS, Lin WS, Lin CL, et al. Carvedilol use is associated with reduced cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 9–13, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.015, indexed in Pubmed: 25705003.
63. Wijarnpreecha K, Li F, Xiang Y, et al. Nonselective beta-blockers are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54(4): 481–492, doi: 10.1111/apt.16490, indexed in Pubmed: 34224163.
64. Gillis RD, Botteri E, Chang A, et al. Carvedilol blocks neural regulation of breast cancer progression in vivo and is associated with reduced breast cancer mortality in patients. *Eur J Cancer.* 2021; 147: 106–116, doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.029, indexed in Pubmed: 33639323.
65. Chaudhary KR, Yan SX, Heilbronner SP et al. Effects of β -Adrenergic Antagonists on Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med.* 2019; 8(5), doi: 10.3390/jcm8050575, indexed in Pubmed: 31035526.
66. Saha J, Kim JH, Amaya CN, et al. Propranolol Sensitizes Vascular Sarcoma Cells to Doxorubicin by Altering Lysosomal Drug Sequestration and Drug Efflux. *Front Oncol.* 2020; 10: 614288, doi: 10.3389/fonc.2020.614288, indexed in Pubmed: 33598432.
67. Calvani M, Dabralo A, Bruno G, et al. β 3-Adrenoreceptor Blockade Reduces Hypoxic Myeloid Leukemic Cells Survival and Chemoresistance. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12), doi: 10.3390/ijms21124210, indexed in Pubmed: 32545695.
68. Liao X, Chaudhary P, Qiu G, et al. The role of propranolol as a radiosensitizer in gastric cancer treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 639–645, doi: 10.2147/DDDT.S160865, indexed in Pubmed: 29636598.
69. Duckett MM, Phung SK, Nguyen L, et al. The adrenergic receptor antagonists propranolol and carvedilol decrease bone sarcoma cell viability and sustained carvedilol reduces clonogenic survival and increases radiosensitivity in canine osteosarcoma cells. *Vet Comp Oncol.* 2020; 18(1): 128–140, doi: 10.1111/vco.12560, indexed in Pubmed: 31778284.
70. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8 cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol.* 2019; 234(6): 8509–8521, doi: 10.1002/jcp.27782, indexed in Pubmed: 30520029.
71. Nissen MD, Sloan EK, Mattarollo SR. β -Adrenergic Signaling Impairs Antitumor CD8 T-cell Responses to B-cell Lymphoma Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2018; 6(1): 98–109, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0401, indexed in Pubmed: 29146881.
72. Oh MS, Guzner A, Wainwright DA, et al. The Impact of Beta Blockers on Survival Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2021; 22(1): e57–e62, doi: 10.1016/j.clcc.2020.07.016, indexed in Pubmed: 32900613.
73. Carrasco R, Castillo RL, Gormaz JG, et al. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 8863789, doi: 10.1155/2021/8863789, indexed in Pubmed: 33574985.
74. Songbo M, Lang H, Xinyong C, et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett.* 2019; 307: 41–48, doi: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013, indexed in Pubmed: 30817977.
75. Sawicki KT, Sala V, Prever L, et al. Preventing and Treating Anthracycline Cardiotoxicity: New Insights. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021; 61: 309–332, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030620-104842, indexed in Pubmed: 33022184.
76. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20): 2281–2290, doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049, indexed in Pubmed: 29540327.
77. Barbosa RR, Bourguignon TB, Torres LD, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in adults: systematic review on the cardioprotective role of beta-blockers. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018; 64(8): 745–754, doi: 10.1590/1806-9282.64.08.745, indexed in Pubmed: 30673046.
78. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev.* 2019; 24(3): 325–333, doi: 10.1007/s10741-018-9755-3, indexed in Pubmed: 30523513.
79. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(22): 2859–2868, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495, indexed in Pubmed: 31171092.
80. Cochera F, Dinca D, Bordejevic DA, et al. Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 2071–2081, doi: 10.2147/CMAR.S166481, indexed in Pubmed: 30038521.
81. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Arch Med Sci.* 2018; 14(6): 1450–1458, doi: 10.5114/aoms.2018.79008, indexed in Pubmed: 30393501.
82. Cadeddu Dessalvi C, Deidda M, Noto A, et al. Antioxidant Approach as a Cardioprotective Strategy in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(7): 572–588, doi: 10.1089/ars.2020.8055, indexed in Pubmed: 32151144.
83. Shoukat S, Zheng D, Yusuf SW. Cardiotoxicity Related to Radiation Therapy. *Cardiol Clin.* 2019; 37(4): 449–458, doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.010, indexed in Pubmed: 31587786.
84. Madan R, Benson R, Sharma DN, et al. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2015; 27(4): 187–193, doi: 10.1016/j.jnci.2015.07.005, indexed in Pubmed: 26296945.
85. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020; 31(2): 171–190, doi: 10.1016/jannonc.2019.10.023, indexed in Pubmed: 31959335.
86. Ni J, Zhang Li. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 5597–5605, doi: 10.2147/CMAR.S261585, indexed in Pubmed: 32753972.
87. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol.* 2019; 29(1): 7960, doi: 10.4081/ejtm.2019.7960, indexed in Pubmed: 31019661.
88. Belloum Y, Rannou-Bekono F, Favier FB. Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity (Review). *Oncol Rep.* 2017; 37(5): 2543–2552, doi: 10.3892/or.2017.5542, indexed in Pubmed: 28393216.
89. Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, et al. Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Fail.* 2017; 4(4): 458–467, doi: 10.1002/ehf2.12184, indexed in Pubmed: 29154433.
90. Rolfe M, Kamel A, Ahmed MM, et al. Pharmacological management of cardiac cachexia: a review of potential therapy options. *Heart Fail Rev.* 2019; 24(5): 617–623, doi: 10.1007/s10741-019-09784-3, indexed in Pubmed: 30923991.
91. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310(4): H466–H477, doi: 10.1152/ajpheart.00720.2015, indexed in Pubmed: 26718971.
92. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, et al. for and on behalf of the ACT-ONE study group. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7(3): 355–365, doi: 10.1002/jcsm.12126, indexed in Pubmed: 27386169.
93. Zhong S, Yu D, Zhang X, et al. β -Blocker use and mortality in cancer patients: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2016; 25(5): 440–448, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000192, indexed in Pubmed: 26340056.
94. Choi CH, Song T, Kim TH, et al. Meta-analysis of the effects of beta blocker on survival time in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.*

- 2014; 140(7): 1179–1188, doi: 10.1007/s00432-014-1658-7, indexed in Pubmed: 24671228.
95. Na Z, Qiao X, Hao X, et al. The effects of beta-blocker use on cancer prognosis: a meta-analysis based on 319,006 patients. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 4913–4944, doi: 10.2147/OTT.S167422, indexed in Pubmed: 30174436.
96. Powe D, Voss M, Zanker K, et al. Beta-Blocker Drug Therapy Reduces Secondary Cancer Formation in Breast Cancer and Improves Cancer Specific Survival. *Oncotarget.* 2010; 1(7): 628–638, doi: 10.18632/oncotarget.197.
97. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, et al. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *Br J Anaesth.* 2018; 121(1): 45–57, doi: 10.1016/j.bja.2018.03.024, indexed in Pubmed: 29935594.
98. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Oncogenic.* 2019; 173(2): 321–337, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035.
99. Cullen J, Breen M. An Overview of Molecular Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Diagnosis. *Tumors in Domestic Animals.* 2016: 1–26, doi: 10.1002/9781119181200.ch1.
100. Rafiemanesh H, Mehtarpour M, Khani F, et al. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world. *J Thorac Dis.* 2016; 8(6): 1094–1102, doi: 10.21037/jtd.2016.03.91, indexed in Pubmed: 27293825.
101. Weberpals J, Jansen L, Carr PR, et al. Beta blockers and cancer prognosis - The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016; 47: 1–11, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.04.004, indexed in Pubmed: 27179912.
102. Weberpals J, Jansen L, van Herk-Sukel MPP, et al. Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies on cancer patient survival: empirical illustration for beta-blocker use in four cancers with different prognosis. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32(11): 1019–1031, doi: 10.1007/s10654-017-0304-5, indexed in Pubmed: 28864947.

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Terapia radioligandowa — personalizacja leczenia chorych z nowotworami neuroendokrynnymi

Radioligand therapy — personalized treatment for patients with neuroendocrine tumors

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kolasińska-Ćwikła A. Radioligand therapy — personalized treatment for patients with neuroendocrine tumors. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19.
DOI: 10.5603/2021.0043.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
Klinika Onkologii i Radioterapii,
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Wawelska 15, 02-093 Warszawa
e-mail: adkolasińska@yahoo.com

STRESZCZENIE

W erze medycyny precyzyjnej nowe cele zlokalizowane na powierzchni komórek nowotworów neuroendokrynnych wykorzystano do terapii radioligandowej (RLT). W ciągu ostatnich 2 dekad udowodniono, że RLT, wcześniej określana jako peptydowa receptorowa terapia radionuklidowa jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, często progresujące, dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynnne. Na podstawie wyników NETTER-1 — jedynej jak do tej pory badania III fazy z randomizacją, ustanowiono RLT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE „złotym standardem” w leczeniu chorych na przerzutowe lub miejscowo zaawansowane, dobrze zróżnicowane, wykazujące ekspresję receptora somatostatynowego, progresujące nowotwory neuroendokrynnne. **Słowa kluczowe:** nowotwory neuroendokrynnne (NEN), terapia radioligandowa (RLT), peptydowa receptorowa terapia radionuklidowa (PRRT), nadekspresja receptora somatostatynowego

ABSTRACT

Over the past 2 decades, radioligand therapy (RLT), previously referred to as peptide receptor radionuclide therapy, has been proven to be an effective and safe therapeutic option in patients with advanced, unresectable, often progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours. The NETTER-1 study, the only randomised phase III trial to date, established RLT with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE as the “gold standard” in the treatment of metastatic or locally advanced — inoperable, well-differentiated with somatostatin receptor expression, progressive neuroendocrine tumours. **Key words:** neuroendocrine tumours (NEN), radioligand therapy (RLT), peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), somatostatin receptor overexpression

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 112–121

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

W erze medycyny precyzyjnej nowe cele zlokalizowane na powierzchni komórek nowotworów neuroendokrynnych wykorzystano do terapii radioligandowej (RLT, *radioligand therapy*).

W ciągu ostatnich 2 dekad udowodniono, że RLT, wcześniej określana jako peptydowa receptorowa terapia radionuklidowa (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną

u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, często progresujące, dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynnne (NEN, *neuroendocrine tumours*) [1–6].

Forma terapii ukierunkowanej molekularnie, czyli RLT/PRRT, polega na zastosowaniu syntetycznego analogu somatostatyny (SSA, *somatostatin analogues*) sprzężonego za pomocą tak zwanego łącznika-chelatora (najczęściej używana obecnie substancja to DOTA), z odpowiednim izotopem promieniotwórczym. Terapia ta może być zastosowana u pacjentów z nowotworami

neuroendokrynnymi dobrze zróżnicowanymi, które charakteryzują się nadekspresją receptora somatostatynowego. Celem terapii jest dostarczenie i trwałe wiązanie się tak przygotowanego kompleksu radioizotopu i analogu somatostatyny z receptorem na powierzchni komórki nowotworowej i jej napromieniowanie wysokoenergetycznymi elektronami, pochodzącymi z rozpadu beta w obrębie jądra atomowego. Połączenie kompleksu analogu i radioizotopu z receptorem błonowym nie musi wiązać się z internalizacją powstałego kompleksu ligand-receptor do wnętrza komórki, gdyż już trwałe wiązanie radiofarmaceutyku z receptorem powoduje napromieniowanie komórki nowotworowej oraz dodatkowo sąsiednich komórek [1, 4–6]. Zasięg tego korpuskularnego promieniowania wynosi maksymalnie kilka milimetrów. Odległość ta jest wystarczająca do uszkodzenia wielu komórek nowotworowych, przy praktycznie znikomym uszkodzeniu tkanek przyległych do guza. Dodatkowo terapia tego typu charakteryzuje się obecnie niewielkimi, możliwymi do opanowania, działaniami niepożądanymi i toksycznością.

Sukces tej terapii i jej pozycja w aktualnym algorytmie leczenia dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) zależą od doboru pacjentów, właściwych markerów obrazowych kwalifikujących do RLT oraz odpowiedniej oceny strukturalnej, czynnościowej i klinicznej odpowiedzi na leczenie [1, 7].

Syntetyczny ligand receptora somatostatynowego (SRL, *somatostatin receptor ligand*) wyznakowany wysokimi dawkami radioizotopu ind-111 był pierwszym radiofarmaceutykiem, który został wykorzystany w terapii NET. Wysokie aktywności ^{111}In -DTPA-Octreotide użyte podczas terapii przyniosły zachęcające wyniki w zakresie kontroli objawów dobrze zróżnicowanych, wydzielających NET. Obiektywne odpowiedzi były jednak rzadkie, obserwowano również hematologiczne działania niepożądane [8].

Następnie wprowadzono nowe analogi znakowane radionuklidami β -emitującymi: Itr-90 (^{90}Y) i Lutet-177 (^{177}Lu). W ciągu kolejnych 15 lat, w wielu badaniach retrospektywnych oraz prospektywnych I, II fazy z zastosowaniem obu radiofarmaceutyków, a także różnego typu syntetycznych SRL, wykazano wskaźniki kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) na poziomie 68–94% u chorych z różnymi typami nowotworów neuroendokrynnych oraz istotne wydłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [6, 9–11]. Odnotowano również odpowiedzi biochemiczne, kliniczne, pod postacią zmniejszenia objawów nadczynności hormonalnej oraz poprawy jakości życia [12].

Dane dotyczące bezpieczeństwa PRRT także zachęcają do stosowania tej formy terapii [6, 13–15]. Najczęstsze ostre działania niepożądane to: nudności

i wymioty, głównie związane z wlewami aminokwasów (AA, *amino acids*), które mają na celu ochronę przed nefrotoksycznością RLT. Wśród innych działań niepożądanych należy wymienić: zmęczenie, ogólne rozbitcie, sporadycznie bóle brzucha i przejściową limfopenię, które są na ogół łagodne, samoograniczające się i odwracalne. Przełom zespołu rakowiaka podczas terapii, w przypadku czynnych hormonalnie NET pochodzących najczęściej z odcinka środkowego prajelita, jest bardzo rzadkim powikłaniem. Nefrotoksyczność stanowi późne działanie niepożądane PRRT głównie w przypadku stosowania ^{90}Y . Na podstawie długoletniej obserwacji chorych uczestniczących w badaniu NETTER-1, częstość występowania ciężkiej nefrotoksyczności u pacjentów leczonych ^{177}Lu -DOTATE była niska (5%) i podobna do tej obserwowanej w grupie kontrolnej (4%). Porównywalne zmiany klirensu kreatyniny w określonym czasie w obu grupach badanych sugerują, że nie było długotrwałego, szkodliwego wpływu ^{177}Lu -DOTATE na czynność nerek u pacjentów w ramieniu z RLT [16].

Toksyczność hematologiczną, taką jak ostra białaczka limfatyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) lub zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*), odnotowano u mniej niż 5% pacjentów, którzy otrzymali PRRT [13, 14].

Wstępne badania kliniczne I i II fazy zastosowania RLT w różnych typach NET zakończyły się sukcesem. Jednak dopiero badanie NETTER-1 opublikowane w 2017 roku ustanowiło PRRT z użyciem ^{177}Lu -DOTATE standardem opieki w leczeniu chorych na przerzutowe lub miejscowo zaawansowane, dobrze zróżnicowane z ekspresją receptora somatostatynowego, progresujące NEN [15].

Podstawy terapii radioligandowej — RLT/PRRT

Jak wspomniano, RLT/PRRT z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny (SSTA) jest rozsądną opcją w leczeniu nieresekcyjnych i/lub przerzutowych, dobrze/umiarkowanie zróżnicowanych NET [1–7]. Głównym celem tej terapii jest dostarczenie wysokiej dawki promieniowania korpuskularnego beta, a obecnie w trakcie prób klinicznych także radionuklidów z rozpadem alfa, do komórek nowotworowych oraz uzyskanie efektu krzyżowego ognia, skierowanego na pobliskie komórki. Dzięki temu zjawisku objęte są dodatkowo komórki z niską ekspresją receptora SST lub jej brakiem w przypadku heterogennej rozkładu receptora na powierzchni NET. Z uwagi na zasięg tego promieniowania, znacząco ograniczona jest całkowita dawka pochłonięta w obrębie tkanek prawidłowych wokół guza. W przypadku powszechnie wykorzystywanego obecnie lutetu (^{177}Lu), zdecydowana większość elektro-

nów pochodzących z rozpadu promieniotwórczego ma zasięg poniżej 1 mm.

Syntetyczne analogi somatostatyny znakowane radioizotopem stosuje się, podając je systemowo w dawce frakcjonowanej i w sekwencyjnych cyklach (zwykle 4) co 6 do 9 tygodni [1–7]. Potencjalne ryzyko uszkodzenia nerek i szpiku kostnego ogranicza skumulowaną dawkę radioaktywności, która może być podawana choremu [12].

Zazwyczaj odpowiedź na leczenie związana jest z wyjściowym, bardzo wysokim gromadzeniem radiofarmaceutyku w obrazowaniu receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) wykonanym w technice SPECT/CT (*single photon emission computed tomography*) z użyciem na przykład ^{99m}Tc HYNICTOC lub w technice PET/CT z użyciem znakowanych analogów receptora SST za pomocą ^{68}Ga DOTATATE/DO-TATOC [1, 2]. Skuteczność terapii wiąże się z wysokim powinowactwem do receptorów somatostatynowych głównie podtypu 2 (sst2) i umiarkowanym powinowactwem do podtypu 5 (sst5) oraz innych podtypów SSTR używanych radiofarmaceutyków. Odpowiedź zależy również od masy guza, biologii jej komórek z potencjalnie wysokim wskaźnikiem oporności i wysokiej, zaabsorbowanej dawki energii deponowanej wewnątrz komórek nowotworowych przy wysokiej ekspresji SSTR [4, 5, 8].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na skuteczność terapii jest wybór radionuklidu. Każdy z obecnie stosowanych w terapii emiterów β^- — ^{177}Lu i ^{90}Y , ma swoje zalety. W szczególności, elektrony ^{90}Y są wysokoenergetyczne (E_{max} 2.27 MeV, zakres penetracji R_{max} 11 mm, okres półtrwania $T_{1/2}$ 64 godziny), charakteryzują się większym zakresem penetracji w obrębie guza, co prowadzi do wyższego napromieniowania zmian większych i z heterogennym gromadzeniem radiofarmaceutyku. Zachodzi tu również zjawisko ognia krzyżowego.

Krótszy okres półtrwania ^{90}Y przyczynia się do zmniejszenia toksyczności w stosunku do narządów wrażliwych, takich jak szpik i nerki. Z kolei ^{177}Lu ma niższą energię i tym samym mniejszy zasięg promieniowania beta, co pozwala na lepsze zdeponowanie energii w przypadku mniejszych guzów. Zaletą ^{177}Lu jest też niższa toksyczność dla szpiku kostnego i nerek w porównaniu do ^{90}Y [2, 12, 13].

Czynniki prognostyczne i predykcyjne RLT

W kontekście RLT, stopień zróżnicowania komórek nowotworowych określony jako G1 lub G2 na podstawie badania indeksu proliferacyjnego Ki-67 (przeciwiała MIB1), pozostaje najsilniejszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z GEP-NET (*gastroentero-pancreatic NET*). Dane z różnych badań wykazują, że u chorych z NET G1 i niskim G2 (Ki-67 od 3 do 10%) uzyskuje się

istotnie lepsze wyniki leczenia pod postacią zwiększenia median PFS i OS w porównaniu z chorymi na NET G2 z wyższym Ki-67 $\geq 10\%$ oraz na NET G3 z Ki-67 $> 20\%$. Czynnikiem ten jest jednym z głównych elementów mających wpływ na międzynarodowe zalecenia i wytyczne dotyczące leczenia guzów neuroendokrynnych, na przykład *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) czy *North American Neuroendocrine Tumors Society* (NANETS) [1, 7, 17, 18].

Mimo że indeks Ki-67 stosuje się najczęściej do klasyfikacji NEN, jest on obarczony błędem próbkowania, gdyż istnieją różnice Ki-67 w obrębie całego guza i/lub jego przerzutów. Kolejną kwestią wpływającą na skuteczność leczenia jest lokalizacja ogniska pierwotnego GEP-NET. Częściej obserwuje się radiologiczne odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) w przypadku NET trzustki w porównaniu z innymi lokalizacjami, lecz z krótszym czasem ich trwania. Szybciej też dochodzi do nawrotu choroby u pacjentów z czynnymi hormonalnie, objawowymi NET w porównaniu z NET bez czynności sekrecyjnej [5, 6, 9–11, 14, 17–19].

Wyniki niektórych badań wskazują, że stopień zajęcia wątroby przez nowotwór oraz stan sprawności pacjenta [PS, *performance status* wg WHO (*World Health Organization*) lub ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)], a także szybka poprawa kliniczna bezpośrednio po leczeniu są niezależnymi czynnikami prognostycznymi całkowitego przeżycia i predykcyjnymi skuteczności leczenia RLT (PRRT) [2, 6, 9–11].

Nadekspresja SSTR-2 (na podstawie stopnia intensywności gromadzenia radiofarmaceutyku wg jakościowej skali Krenninga wynosząca 3 i 4) wydaje się mieć bezpośrednie przełożenie na wynik RLT. Radiofarmaceutyki, łączące się wysoce swoiście z odpowiednim transbłonowym receptorem, mogą być stosowane, gdy istnieją specyficzne wskaźniki: kliniczne, radiologiczne lub na poziomie molekularnym — uzasadniające ich użycie. Do dziś punktacja Krenninga jest wykorzystywana jako punkt odniesienia przy wyborze pacjentów do PRRT [1, 17, 18].

Coraz częściej podkreśla się wpływ heterogenności i zmienności receptorowej, które doprowadziły do powstania pojęcia „heterogenności docelowej”. Ma ona wpływ nie tylko na decyzje terapeutyczne, ale także na ich wyniki [20]. W miarę wzrostu zmian nowotworowych pojawiają się różne populacje komórkowe z koekspresją receptorów SSTR i transportera glukozy (GLUT, *glucose transporter*). Dodatni wynik badania FDG PET (*fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) w dobrze zróżnicowanych NET pośredniego lub wysokiego stopnia identyfikuje heterogenne komponenty choroby, a dodatkowo jest złym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym odpowiedzi na RLT [7, 14, 21]. Skala NET-

-PET zaproponowana przez Chan i wsp. [22] uczyniła obiektywną charakterystykę NET FDG- i ^{68}Ga -PET-pozytywnych, jednak brakuje jej prospektywnej walidacji, zwłaszcza z punktu widzenia wartości prognostycznej. Parametry metaboliczne, takie jak ustandaryzowany współczynnik wychwytu SUV_{max} , SUV_{mean} , objętość metaboliczną guza (MTV, *metabolic tumour volume*) i całkowita glikoliza guza (TLG, *total lesion glycolysis*) nie przyniosły żadnych spójnych wyników z punktu widzenia czynników predykcyjnych [23].

Nadal pozostaje znacząca podgrupa chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie, pomimo wysokiej ekspresji SSTR, niskiego Ki-67, niskiego obciążenia wątroby zmianami nowotworowymi i braku wychwytu FDG w badaniu PET. Graf i wsp. [24] zaproponowali, aby spośród wszystkich znanych istotnych parametrów klinicznych i patologicznych, „jakość” ekspresji SSTR, oceniana wizualnie w badaniu SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) na podstawie obrazów MIP (maksymalnej intensywności projekcji) była kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia RLT, choć nadal nie uwzględnia ona zróżnicowanej ekspresji SSTR w obrębie zmian chorobowych [1, 6, 7, 9, 11, 22–24]. Krótki zasięg promieniowania lutetu-177 (^{177}Lu) może spowodować brak napromieniowania guza o dużej objętości, niskiej lub heterogenicznej ekspresji SSTR. Dane obejmujące chorych z chorobą o heterogenicznej ekspresji rec. SST pokazują, że 28-miesięczna mediana PFS NET G1 i NET G2 była krótsza niż u chorych z jednorodną ekspresją SSTR. „Jakość” ekspresji SSTR wyłoniła się więc jako kolejny niezależny parametr pozwalający przewidzieć odpowiedź na PRRT [24].

Należy także podkreślić wpływ mikrośrodowiska guza na skuteczność terapii. Komórki nowotworowe zmieniają swoją reaktywność na leki poprzez interakcję z otoczeniem. Rola mikrośrodowiska nowotworu (TME, *tumor microenvironment*) w progresji nowotworu i skuteczności różnych leków przyciąga ostatnio wiele uwagi. Mikrośrodowisko nowotworu jest najwcześniejszą determinantą wiązania ligandów, a jeśli wiele czynników wewnątrz TME, takich jak odpowiedź immunologiczna, czynniki hipoksyjne itp., nie sprzyjają działaniu kompleksu receptor-radioligand, dalsze działanie jest utrudnione, co wpływa na skuteczność terapeutyczną. Gdy TME jest korzystny, dalszy przebieg działania radioligandu określają czynniki fizykochemiczne, takie jak biologiczny $T_{1/2}$ i gęstość receptora. Jest to dynamiczny proces czasowy, który wyjaśnia koncepcję zróżnicowanej odpowiedzi na RLT pomimo obecnie stosowanych kryteriów i wytycznych opartych na odpowiednim doborze pacjentów. Oprócz wyżej wymienionych czynników, skuteczność i toksyczność radioligandów mają również zależność czasową. Odpowiedź na RLT na ogół nie zależy od dawki, jest nieliniowa i zwykle opóźniona, szczególnie

w guzach o typie *midgut*, czasami odpowiedź obiektywną na leczenie widać dopiero po roku lub nawet po 2 latach po ostatnim cyklu leczenia radioligandowego. Podczas kolejnych cykli leczenia, zmiany genetyczne i selekcja odróżnicowanych klonów komórek nowotworowych wpływa na stopień ekspresji wybranych celów molekularnych, co bezpośrednio przekłada się na skuteczność terapii [25].

Teranostyka to koncepcja selekcji pacjentów do celowanej RLT oparta na doborze chorych na podstawie fenotypu obrazowego w towarzyszącym zwykle czynnościowym badaniu diagnostycznym. Jednakże, pojawienie się heterogeniczności w ekspresji receptorów w różnych stopniach zaawansowania nowotworu stanowi nieuchronne wyzwanie na przyszłość [23–26].

Skuteczność RLT/PRRT

W ciągu ostatnich dwóch dekad RLT/PRRT z użyciem ^{90}Y i ^{177}Lu DOTA SSTA okazała się skuteczną terapią chorych na zaawansowane, nieresekcyjne i progresujące NEN w zakresie odpowiedzi radiologicznej, markerowej, a także łagodzenia objawów klinicznych, i poprawy jakości życia — ocenianej za pomocą standardowych kwestionariuszy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ C-30 i GI NET21) [10–12, 15].

Obecnie większość prac klinicznych dotyczących PRRT koncentruje się na RLT z użyciem ^{177}Lu [DOTA0,Tyr3] (DOTATATE). Radiofarmaceutyk złożony jest z radioizotopu lutetu-177, który jest średnio-energetycznym β -emiterem o maksymalnej energii 0,5 MeV i maksymalnej penetracji tkanek 1–2 mm. Jego okres półtrwania wynosi 6,7 dnia. ^{177}Lu emituje również nisko-energetyczne promieniowanie γ o energii 208 i 113 keV stanowiące 10% i 6% emitowanego promieniowania, co umożliwia obrazowanie scyntygraficzne oraz obliczenie precyzyjnej dozymetrii wewnętrznej przy użyciu tego samego związku terapeutycznego [1, 6–9, 12, 14, 15].

Wychwył radioaktywności, wyrażony jako odsetek podanej aktywności ^{177}Lu -DOTATATE, był porównywalny z zastosowaniem ^{177}Lu -DOTATOC w takich narządach, jak: nerki, śledziona i wątroba, ale był trzy do czterech razy większy w 4 na 5 zmian nowotworowych [13]. Dlatego ^{177}Lu -DOTATATE ma potencjalną przewagę ze względu na wyższe dawki pochłonięte, które można osiągnąć w większości nowotworów bez zwiększania dawek skumulowanych w narządach krytycznych potencjalnie ograniczających terapię [13, 26, 27].

Pierwsze opracowanie o zastosowaniu ^{177}Lu DOTATATE zostało opublikowane przez Kwekkeboom i wsp. [28] w 2003 roku. Badanie objęło 35 pacjentów z GEP-NETs. U chorych stosowano akcelerację dawki od 3,7 GBq, 5,55 GBq do 7,4 GBq, ^{177}Lu DOTATA-

TE do ostatecznej dawki skumulowanej wynoszącej 22,2–29,6 GBq, uzyskując całkowite i częściowe odpowiedzi u 38% (według kryteriów odpowiedzi WHO). W badanej grupie nie obserwowano poważnych działań niepożądanych [28]. W kolejnym badaniu ta sama grupa badaczy analizowała odpowiedzi na terapię ^{177}Lu -DOTATATE w zależności od typu nowotworu u 310 chorych [6]. Pacjenci byli leczeni do planowanej aktywności kumulacyjnej 22,2–29,6 GBq. Ogólny obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 46%. Wynik tego badania wykazał istotny wpływ PRRT na przeżycie, z medianą OS ponad 48 miesięcy i medianą PFS wynoszącą 33 miesiące [6]. Bezpośrednie porównanie z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi podobnych grup chorych wykazało istotną 40–72-miesięczną korzyść w zakresie przeżycia dla osób leczonych PRRT [29].

Kolejne prospektywne badanie I/II fazy obejmujące 51 chorych z zaawansowanymi nieresekcyjnymi, głównie GEP-NET opublikowali Bodei i wsp. [9]. Celem było określenie toksyczności i skuteczności terapii użyciem ^{177}Lu -DOTATE. Pacjentów podzielono na 2 grupy, otrzymujące eskalowane aktywności, od 3,7 do 5,18 GBq i od 5,18 do 7,4 GBq, z aktywnością skumulowaną do 29 GBq, na podstawie dozymetrii. Odpowiedzi częściowe (PR, *partial response*) i całkowite (CR, *complete response*) zaobserwowano u 15 chorych (32,6%). Mediana PFS wyniosła 36 miesięcy, a odsetek 36-miesięcznych przeżyć całkowitych — 68%. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, i chorzy z masywnym zajęciem wątroby przez nowotwór mieli gorsze przeżycie [9].

Mimo że dane te nie pochodzą z solidnych, prospektywnych badań III fazy, owa istotna różnica w przeżyciu, z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla rzeczywisty wpływ RLT/PRRT jako bardzo skutecznej metody terapeutycznej w zaawansowanych, nieresekcyjnych NET/NENs [2, 6, 28, 29]. Istotnym przełomem w stosowaniu RLT były wyniki badania NETTER-1 z randomizacją ^{177}Lu -DOTATATE vs. Octreotide LAR w dużych dawkach 60 mg *i.m.* podawany co 28 dni, u chorych z nieresekcyjnymi, postępującymi guzami neuroendokrynnymi, pochodzącymi z części środkowej jelita (*midgut*), po progresji na analogach SSA [15].

W tym badaniu III fazy, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ^{177}Lu -DOTATATE u 229 pacjentów z zaawansowanymi, dobrze zróżnicowanymi G1 i G2, postępującymi nowotworami neuroendokrynnymi pochodzącymi ze środkowej części jelita (*midgut*), po progresji na analogach SSA (Somatostatin Analogues). Łącznie 111 pacjentów otrzymało ^{177}Lu -DOTATATE w dawce 7,4 GBq podawany co 8 tygodni w postaci czterech wlewów dożylnych z kontynuacją leczenia analogami SSA (oktreotyd LAR 30 mg podawany domięśniowo pomiędzy podaniami PRRT), podczas gdy grupa kontrolna, licząca 110 pacjentów, otrzymywała

domięśniowo 60 mg oktreotydu LAR co 4 tygodnie (dawka poza wskazaniami rejestracyjnymi). Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, a drugorzędowymi punktami końcowymi były ORR, OS, bezpieczeństwo i profil działań niepożądanych. Wyniki wykazały znacząco wyższy — 20-miesięczny wskaźnik PFS wynoszący 65,2% (95% CI, 50,0–76,8) w grupie otrzymującej ^{177}Lu -DOTATATE w porównaniu z 10,8% (95% CI, 3,5–23,0) w grupie kontrolnej. W badaniu odnotowano również ORR wynoszący 18% w grupie otrzymującej ^{177}Lu -DOTATATE w porównaniu z 3% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Dane te przekładały się na znaczące wydłużenie mediany PFS w grupie leczonej ^{177}Lu -DOTATATE — 28,4 miesiąca w porównaniu z 8,5 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotide LAR. Iloraz ryzyka wyniósł 0,21 (95% CI 0,14–0,33), co wiązało się z 79-procentową redukcją względnego ryzyka progresji w grupie leczonych terapią radioizotopową. Co więcej, stałe korzyści terapeutyczne związane z podawaniem ^{177}Lu -DOTATATE obserwowano niezależnie od czynników stratyfikacyjnych i prognostycznych, do których należały: poziom wychwytu radiofarmaceutyku w scyntygrafii receptora somatostatynowego, stopień zaawansowania nowotworu, wiek, płeć i stężenie markerów nowotworowych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych ^{177}Lu -DOTATATE były nudności (59%) i wymioty (47%), które w ponad 65% przypadków przypisywano aminokwasom podawanym przed leczeniem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. była podobna w obu grupach, jednak zdarzenia hematologiczne wystąpiły tylko w grupie leczonej PRRT. Limfopenia, trombocytopenia i niedokrwistość w stopniu 3/4 wystąpiły odpowiednio u 9%, 2% i 1% pacjentów. U dwóch pacjentów leczonych ^{177}Lu -DOTATATE (1,8%) rozwinął się MDS, natomiast nie zaobserwowano dowodów na toksyczne działanie na nerki w obserwowanym przedziale czasowym (mediana czasu trwania obserwacji, 14 miesięcy) [15].

W pierwszej aktualizacji danych z 2018 roku dotyczących OS i PFS w populacji badania NETTER-1, mediana OS w ramieniu z oktreotydem 60 mg *i.m.* co 28 dni wyniosła 27,4 miesiąca, natomiast w ramieniu z ^{177}Lu -DOTATATE nadal nie została osiągnięta. Iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla PFS pozostał niezmieniony w stosunku do HR przedstawionego w pierwotnej publikacji [30].

Poprzedzone prezentacjami na *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w 2021 roku, a w listopadzie 2021 roku opublikowane w „*Lancet Oncology*” ukazały się ostateczne wyniki badania NETTER-1. Mediana obserwacji wyniosła ponad 6,3 roku. Ostateczna analiza OS (drugorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT (*intention to treat*) nie osiągnęła istotności statystycznej

między grupą badaną (RLT), a grupą kontrolną (Octreotide 60 mg) z HR = 0,84 (95% CI 0,60–1,17). Na wynik ten potencjalnie wpływ miał znaczący odsetek (36%) pacjentów w ramieniu kontrolnym, którzy otrzymali RLT/PRRT po progresji (*crossover*). Mediana OS wyniosła 48 miesięcy w ramieniu badanym i 36,3 miesiąca w ramieniu kontrolnym. Roczne wskaźniki przeżycia całkowitego do 5 lat w grupie ^{177}Lu -DOTATATE w porównaniu z grupą kontrolną wynosiły: 1 rok, 1 rok, 91,0% (95% CI 84,0–95,1) vs. 79,7% (70,8–86,1); 2 lata, 76,0% (66,7–83,0) w porównaniu z 62,7% (52,6–71,2); 2 lata, 76,0% (66,7–83,0) w porównaniu z 62,7% (52,6–71,2); 3 lata, 61,4% (51,4–69,9) vs. 50,1% (40,0–59,4); 4 lata, 49,5% (39,5–58,6) vs. 41,8% (31,8–51,4); 4 lata, 49,5% (39,5–58,6) vs. (31,8–51,4); oraz 5 lat, 37,1% (27,8–46,4) w porównaniu z 35,4% (25–45–2). U dwóch pacjentów leczonych ^{177}Lu -DOTATATE (1,8%) rozwinął się MDS, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. W trakcie długotrwałej obserwacji nie odnotowano nowych przypadków MDS ani ALL. W trakcie długoterminowej obserwacji nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa [16].

Analiza jakości życia w badaniu NETTER-1 została opublikowana oddzielnie. Wyniki QOL (*quality of life*) oceniano za pomocą kwestionariuszy QLQ C-30 i G.I. NET-21. Pacjenci wypełniali kwestionariusze na początku badania oraz co 12 tygodni do czasu progresji choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas do pogorszenia QOL (TTD, *time-to-QOL deterioration*), który był liczony, jeśli u pacjenta nastąpiło obniżenie wyniku QOL o ≥ 10 punktów. Wynik QOL był istotnie dłuższy w ramieniu z ^{177}Lu -DOTATATE w porównaniu z pacjentami w ramieniu z oktreotydem podawanym w dużych dawkach w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (HR = 0,41; $p < 0,001$), funkcjonowania fizycznego (HR = 0,52; $p < 0,015$), biegunki (HR = 0,47; $p = 0,011$) i zmęczenia (HR = 0,62; $p = 0,03$). W żadnej z domen QOL ramię ^{177}Lu -DOTATATE nie wypadło gorzej [31].

Co więcej, w publikacji Strosberga w „Journal of Nuclear Medicine” z marca 2021 roku przedstawiono analizę dzienników objawów pacjentów z badania NETTER-1. Dane te wskazują, że oprócz poprawy PFS i wydłużenia TTD pod względem jakości życia, leczenie ^{177}Lu -DOTATATE wiąże się również z istotnym statystycznie złagodzeniem objawów, co przynosi chorym wymierne korzyści w porównaniu z oktreotydem LAR w dawce niestandardowej 60 mg *i.m.* [32]. Zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby dni, w których pacjenci odczuwali ból brzucha, biegunkę i zaczerwienienie twarzy związane z objawami zespołu rakowiaka. Złagodzenie tych typowych objawów jest szczególnie istotne dla pacjentów z postępującymi NET z części środkowej prajelity i odzwierciedla ogólną korzyść z zastosowania ^{177}Lu -DOTATATE w tej populacji pacjentów [32].

Na kongresie ESMO 2019 zaprezentowano wyniki analizy korelacji pomiędzy obiektywną odpowiedzią radiologiczną i PFS, oceniając zależność między dynamiką wielkości zmian „targetowych”, a skutecznością leczenia ocenianą jako zwiększenie mediany PFS u chorych leczonych w badaniu NETTER-1. W przypadku pacjentów leczonych niestandardowymi dawkami oktreotydu 60 mg na podstawie analizy regresji Coxa uzyskano 9-procentową redukcję ryzyka progresji dla każdego przyrostu odsetka zmniejszania się wymiarów zmiany — HR = 0,914 (95% CI 0,86–0,97), $p = 0,0034$. Wśród pacjentów leczonych ^{177}Lu DOTATATE nie wykazano zależności pomiędzy zmniejszaniem się wielkości zmian, a wydłużeniem mediany PFS, HR = 1,01 (95% CI 0,98–1,03), $p = 0,624$, co sugeruje, że terapia ^{177}Lu -DOTATATE ma wpływ na wydłużenie PFS nawet wtedy, gdy nie stwierdza się odpowiedzi radiologicznej podczas leczenia [33]. Analiza ta dostarcza kluczowych informacji na temat oceny skuteczności leczenia PRRT, która nie powinna opierać się wyłącznie o odsetek radiologicznej odpowiedzi na podstawie klasyfikacji RECIST.

Warto zaznaczyć, że pomimo zaleceń dotyczących stosowania RLT/PRRT w nowotworach neuroendokrynnych pochodzących z układu pokarmowego, nie przeprowadzono prospektywnych badań III fazy z randomizacją dotyczących stosowania PRRT w guzach neuroendokrynnych wywodzących się z trzustki (panNET). Co więcej, badanie NETTER-1 (największe badanie z zastosowaniem RLT/PRRT) nie obejmowało chorych z panNET. Istnieją jednak dane, zarówno prospektywne, jak i retrospektywne, wykazujące zasadność wykorzystania RLT/PRRT w panNET. Zbiorcza analiza tych badań wykazała medianę kontroli choroby 83% (zakres od 50% do 94%), a medianę ORR — 58% (13–73%). Mediana PFS wynosiła 25–34 miesięcy, a mediana OS 42–71 miesięcy [6, 29, 34–37].

Podczas kongresu ASCO 2021 zaprezentowano dane z retrospektywnego rejestru pacjentów, z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi, SSTR-dodatnimi, postępującymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki panNET, leczonych ^{177}Lu -DOTATATE w Wielkiej Brytanii, Francji i Hiszpanii (NETTER-R). Do analizy włączono pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 podanie ^{177}Lu -DOTATATE. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS, bezpieczeństwo i odpowiedź na leczenie. W rejestrze tym znalazły się dane 110 pacjentów. Skuteczność leczenia oceniono u 63 chorych według kryteriów RECIST v1.1. Mediana PFS wyniosła 24,8 miesiąca (95% CI 17,5–34,5), a ORR — 40,3% (95% CI 28,1–53,6); wszystkie odpowiedzi były częściowe. Wskaźnik odpowiedzi, obejmujący oceny: radiologiczną, kliniczną, metaboliczną i markerową, możliwy do oszacowania u 100 pacjentów, wyniósł 54,0% (95% CI 43,7–64,0), w tym 2 pacjentów z CR. W cza-

sie obserwacji, której mediana wyniosła 24,5 miesiąca (2,0–123,4), mediana OS osiągnęła 41,4 miesiąca (95% CI 28,6–50,2). U 71,8% (n = 79/110) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE, *treatment emergent adverse events*). Najczęstszymi z nich były nudności (28,2%) i zmęczenie (22,7%). Niedokrwistość i limfopenia stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 1 (0,9%) i 4 (3,6%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczące nerek wystąpiły u 6 pacjentów (5,5%; stopień 1: n = 1, stopień 2: n = 2, stopień 3: n = 3). W okresie obserwacji nie odnotowano ALL ani MDS.

Z przedstawionych danych dotyczących codziennej praktyki klinicznej płyną istotne wnioski, iż terapia ^{177}Lu -DOTATATE w przypadku pan-NET jest dobrze tolerowana, a profil bezpieczeństwa — zgodny z wynikami badania NETTER-1. W ograniczonym okresie obserwacji OS i PFS były korzystne w porównaniu z kohortami chorych z progresją panNET leczonych innymi lekami systemowymi [38].

RLT w NET G3

Wraz z nową klasyfikacją nowotworów neuroendokrynnych z lat 2017 i 2019 zwrócono szczególną uwagę na możliwości wykorzystania RLT u pacjentów z guzami NET G3, u których w 60–70% przypadków zmiana pierwotna znajduje się w trzustce. Biologia tej grupy nowotworów jest nie do końca poznana i poszukiwane są skuteczne terapie.

Opublikowane dane dotyczące wyników RLT w NET G3 w grupie około 280 chorych w czterech retrospektywnych badaniach z liczbą chorych w przedziale 28–149 z Ki-67 >20% przemawiają za rozważeniem terapeutycznym PRRT również w tym wskazaniu [40–43]. Wyniki ogólne wykazały wskaźniki kontroli choroby w przedziale 30–80%, PFS 9–23 miesiące i OS 19–53 miesiące. Wyniki były znacząco lepsze u chorych z Ki-67 < 55% w porównaniu z chorymi z wyższymi wartościami Ki-67 [9, 41–43]. Można rozważyć RLT u chorych na NET G3, jednak konieczna jest staranna selekcja chorych i potrzebne są prospektywne badania w celu dalszego ustalenia czynników prognostycznych i predykcyjnych w tej grupie chorych. Niedawno rozpoczęto badanie NETTER-2, którego celem jest rozwiązanie tego problemu (NCT03972488), a które uwzględnia także chorych z NET wywodzących się z trzustki.

Leczenie skojarzone RLT + chemioterapia

Zgodnie z najnowszymi tendencjami w onkologii, doświadczenia z wykorzystaniem RLT/PRRT koncen-

trują się na terapiach skojarzonych, które umożliwiają skuteczniejsze leczenie chorych z NEN z nadekspresją receptora SSA. Co więcej, terapie multimodalne często charakteryzują się zrównoważonym profilem toksyczności. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających wpływ terapii skojarzonych z PRRT. Chemioterapia w niskich dawkach może wywierać efekt radiouczulający poprzez nasilenie uszkodzeń DNA, zahamowanie naprawy DNA, zatrzymanie proliferacji komórek, ponowne utlenienie komórek nowotworowych, synchronizację cyklu komórkowego lub apoptozę. Najczęściej stosowanymi substancjami w leczeniu skojarzonym z PRRT są kapecytabina, temozolomid i 5-fluorouracil (5-FU) [43].

Pierwsze doniesienie dotyczące leczenia skojarzonego pochodzi z Rotterdamu, gdzie wykorzystano efekt radiouczulający kapecytabiny z ^{177}Lu -DOTATATE. W badaniu tym oceniono bezpieczeństwo czterech cykli PPRT [7,4 GBq (^{177}Lu)Lu-Octreotate] w połączeniu z kapecytabiną (1650 mg/m² dziennie przez 2 tygodnie). Wśród siedmiu pacjentów włączonych do badania, wystąpił jeden przypadek niedokrwistości stopnia 3. i jeden przypadek małopłytkowości stopnia 3. Nie obserwowano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych [44].

Badanie II fazy z zastosowaniem terapii skojarzonej chemioterapii i PRRT zostało przeprowadzone przez grupę australijską. We wstępnym badaniu ^{177}Lu DOTATATE (7,8 GBq) stosowano razem z kapecytabiną w przypadku progresującego, rozlanego NEN. Uzyskano zachęcające wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie: 24% obiektywnych odpowiedzi, 70% stabilizacji choroby (SD, *stable disease*), tylko u 6% chorych doszło do progresji (PD, *progressive disease*). Mediana PFS i mediana OS nie zostały osiągnięte przy medianie obserwacji wynoszącej 16 miesięcy (zakres 5–33 miesięcy). Odsetek przeżyć po 1. roku i 2 latach wyniósł odpowiednio 91% (95% CI 75–98%) i 88% (95% CI 71–96%) [45].

Kolejne badanie tego samego zespołu wskazuje na jeszcze lepsze wyniki przy zastosowaniu kombinacji standardowej aktywności i protokołu obejmującego średnio 4-krotne podanie ^{177}Lu DOTATATE (7,8 GBq w każdej dawce) oraz chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i temozolomidu w leczeniu zaawansowanych NET. U około 3% pacjentów wystąpiły nudności stopnia 3, a u 6% neutropenia stopnia 3. Około 53–70% pacjentów uzyskało ORR na leczenie. Odsetek CR był stosunkowo wysoki i wyniósł 13–15% [46]. Pacjenci uzyskali medianę PFS wynoszącą 48 miesięcy, a mediana OS po medianie obserwacji wynoszącej 33 miesiące nie została osiągnięta [46]. Warto także zwrócić uwagę, że wskaźniki odpowiedzi były wyższe u chorych z NET żołądkowo-trzustkowymi niż u chorych z pierwotnymi NET jelitowymi (enteric-NETs); CR 18% vs. 13%, PR 64% vs. 13%, SD 12% vs. 67% [46].

W podobnym badaniu, Nicolini i wsp. [47] w terapii skojarzonej PRRT plus kapecytabina u 37 wyselekcjonowanych chorych z GEP-NET SSTR-dodatnimi oraz FDG-dodatnimi (Ki-67% < 55%), mediana PFS wynosiła 31 miesięcy; a mediana OS po medianie obserwacji 38 miesięcy nie została osiągnięta. Najczęstszymi objawami toksyczności G3/G4 były: neutropenia (11%), zmęczenie (5%) i biegunka (5%). Zgodnie z RECIST 1.1 u 30% chorych uzyskano odpowiedź, a u 55% stabilizację.

Pionierskie prace pochodzące z Polski z wykorzystaniem leczenia skojarzonego w grupie chorych na zaawansowaną postać GEP-NET prezentowane było przez Kolasińską-Ćwikła i wsp. [48] na kongresie *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) w 2021 roku. W prospektywnym jednoramiennym badaniu interwencyjnym leczenia skojarzonego PRRT + CAPTEM włączono 21 chorych (NCT04194125). U 14 pacjentów (67%) uzyskano PR, a pozostali (33%) mieli SD. Kontrolę choroby w trakcie obserwacji klinicznej odnotowano u 16 (76%) pacjentów. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w postaci PR odnotowano u 12 (86%) chorych z panNET, zakres najlepszej odpowiedzi w zakresie redukcji zmian docelowych wynosił 32–88%, a u pozostałych 2 chorych stwierdzono SD. U 4 chorych z osiągniętym PR (RECIST) wykonano chirurgiczne usunięcie guza pierwotnego. W trakcie obserwacji u 4 osób wystąpiła progresja choroby, a u pozostałych utrzymywała się PR lub SD [48]. Leczenie to było obciążone niskim odsetkiem poważnych działań niepożądanych w stopniach 3 lub 4. W trakcie terapii u większości pacjentów wystąpiła przejściowa limfopenia, która uległa normalizacji w trakcie obserwacji klinicznej [49]. W ostatniej aktualizacji danych dotyczących PFS w tym badaniu wykazano, że mediana PFS dla wszystkich uczestników łącznie (95%CI) wyniosła 32,0 miesiące (23,0–n.r.), w grupie z NET trzustki — 28,0 miesiące (26,0–n.r.), a dla grupy z NET pochodzącymi z części środkowej prajelita — 32,0 miesiące (19,0–n.r.) [50].

Wnioski

Terapie radioligandowe z zastosowaniem znakowanych radioizotopem syntetycznych analogów somatostatyny przynoszą korzyści w zakresie redukcji objawów i potencjalnie wydłużają czas całkowitego przeżycia u pacjentów z nieresekcyjnymi, zaawansowanymi i progresywnymi GEP-NET. Terapia radioligandowa stanowi rozsądną opcję leczenia pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi wykazującymi nadekspresję receptorów dla somatostatyny. Badanie NETTER-1, pierwsze badanie III fazy w grupie chorych z nowotworami neuroendokrynnymi pochodzącymi ze środkowej części prajelita po progresji na analogach SSA, wykazało, że leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wpływa istotnie

klinicznie i statystycznie na zwiększenie mediany PFS (HR = 0,18; 95% CI 0,11–0,29; p < 0,0001), jak również klinicznie na zwiększenie mediany OS o 11,7 miesiąca w porównaniu z długodziałającym oktreotydem w dużej dawce (60 mg i.m.). Dane pochodzące z doświadczeń różnych ośrodków w zakresie leczenia RLT/PRRT chorych z nowotworami neuroendokrynnymi o innych lokalizacjach ogniska pierwotnego, także dostarczają danych uzasadniających stosowanie tego typu leczenia.

Co więcej leczenie to jest bezpieczne z akceptowalną toksycznością i wpływa korzystnie na jakość życia. Przewodzone są liczne badania prospektywne mające na celu wykazanie skuteczności leczenia RLT u chorych z NET o innych lokalizacjach niż środkowa część prajelita. Poszukiwane są czynniki prognostyczne i predykcyjne odpowiedzi na tego typu leczenie.

Trwają obecnie intensywne prace badawcze nad terapiami skojarzonymi wykorzystującymi RLT w połączeniu z chemioterapią w celu poprawy skuteczności. Inne warianty leczenia z wykorzystaniem PRRT są także przedmiotem zainteresowania badaczy, jak również wykorzystanie promieniowania alfa zamiast beta w celu osiągnięcia poprawy skuteczności RLT.

Konflikt interesów

Grant podróży od firmy AAA — 2020 r.; Uczestnictwo w Radzie doradczej firmy AAA w 2021 r.

Piśmiennictwo

1. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5): 800–816, doi: 10.1007/s00259-012-2330-6, indexed in Pubmed: 23389427.
2. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer*. 2016; 58: 41–51, doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.009, indexed in Pubmed: 26943056.
3. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2416–2423, doi: 10.1200/JCO.2010.33.7873, indexed in Pubmed: 21555692.
4. Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 733: 496–506, doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17300.x, indexed in Pubmed: 7978900.
5. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 2: S23–S29, doi: 10.1093/annonc/10.suppl_2.s23, indexed in Pubmed: 10399029.
6. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13): 2124–2130, doi: 10.1200/JCO.2007.15.2553, indexed in Pubmed: 18445841.
7. Hope TA, Bodei L, Chan JA, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020; 61(2): 222–227, doi: 10.2967/jnumed.119.240911, indexed in Pubmed: 32015164.

8. Krenning EP, Koopj PP, Bakker WH, et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 733: 496–506, doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17300.x, indexed in Pubmed: 7978900.
9. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(12): 2125–2135, doi: 10.1007/s00259-011-1902-1, indexed in Pubmed: 21892623.
10. Bushnell DL, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1652–1659, doi: 10.1200/JCO.2009.22.8585, indexed in Pubmed: 20194865.
11. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol.* 2010; 21(4): 787–794, doi: 10.1093/annonc/mdp372, indexed in Pubmed: 19833821.
12. Khan S, Krenning EP, van Essen M, et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med.* 2011; 52(9): 1361–1368, doi: 10.2967/jnumed.111.087932, indexed in Pubmed: 21795361.
13. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(1): 5–19, doi: 10.1007/s00259-014-2893-5, indexed in Pubmed: 25273832.
14. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016; 30(1): 179–191, doi: 10.1016/j.hoc.2015.09.009, indexed in Pubmed: 26614376.
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 125–135, doi: 10.1056/NEJMoa1607427, indexed in Pubmed: 28076709.
16. Strosberg J, Caplin M, Kunz P, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1752–1763, doi: 10.1016/s1470-2045(21)00572-6.
17. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, et al. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2): 71–73, doi: 10.1159/000335600, indexed in Pubmed: 22262042.
18. Kvoils LK, Brendtro KL. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) guidelines: mission, goals, and process. *Pancreas.* 2010; 39(6): 705–706, doi: 10.1097/MPA.0b013e3181eb7451, indexed in Pubmed: 20664469.
19. Durante C, Boukheris H, Dromain C, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16(2): 585–597, doi: 10.1677/ERC-08-0301, indexed in Pubmed: 19240182.
20. Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular Imaging and Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(10): 78, doi: 10.1007/s11864-019-0678-6, indexed in Pubmed: 31468190.
21. Baum RP, Prasad V. Monitoring Treatment. In: Cook GJR, Maisey MN, Britton KE, Chengazi AV, ed. *Clinical Nuclear Medicine*, 4th ed. Hodder Arnold, London 2006: 57–78.
22. Chan DLH, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/ FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics.* 2017; 7(5): 1149–1158, doi: 10.7150/thno.18068, indexed in Pubmed: 28435454.
23. Abdulrezzak U, Kurt YK, Kula M, et al. Combined imaging with 68Ga-DOTA-TATE and 18F-FDG PET/CT on the basis of volumetric parameters in neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(8): 874–881, doi: 10.1097/MNM.0000000000000522, indexed in Pubmed: 27096719.
24. Graf J, Pape UF, Jann H, et al. Prognostic Significance of Somatostatin Receptor Heterogeneity in Progressive Neuroendocrine Tumor Treated with Lu-177 DOTATOC or Lu-177 DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(4): 881–894, doi: 10.1007/s00259-019-04439-9, indexed in Pubmed: 31414209.
25. Puranik AD, Dromain C, Fleshner N, et al. Target Heterogeneity in Oncology: The Best Predictor for Differential Response to Radioligand Therapy in Neuroendocrine Tumors and Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14), doi: 10.3390/cancers13143607, indexed in Pubmed: 34298822.
26. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ, et al. Comparison of [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)] octreotate and [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)] octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(11): 1346–1351.
27. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer.* 2010; 116(4 Suppl): 1084–1092, doi: 10.1002/cncr.24796, indexed in Pubmed: 20127957.
28. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entéro-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(3): 417–422, doi: 10.1007/s00259-002-1050-8.
29. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [Lu-DOTA,Tyr]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16): 4617–4624, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743, indexed in Pubmed: 28428192.
30. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. First update on overall survival, progression-free survival, and health-related time-to-deterioration quality of life from the NETTER-1 study: 177Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 4099–4099, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4099.
31. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. NETTER-1 Study Group. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(25): 2578–2584, doi: 10.1200/JCO.2018.78.5865, indexed in Pubmed: 29878866.
32. Strosberg JR, Srirajaskanthan R, El-Haddad G, et al. Symptom Diaries of Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with Lu-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.2967/jnumed.120.258897, indexed in Pubmed: 33771903.
33. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(6): 970–988, doi: 10.1007/s00259-018-3945-z, indexed in Pubmed: 29497803.
34. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(6): 970–988, doi: 10.1007/s00259-018-3945-z, indexed in Pubmed: 29497803.
35. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med.* 2014; 55(2): 183–190, doi: 10.2967/jnumed.113.125336, indexed in Pubmed: 24434296.
36. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012; 53(11): 1663–1669, doi: 10.2967/jnumed.112.107482, indexed in Pubmed: 22988059.
37. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with Lu-D OTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(3): 490–499, doi: 10.1007/s00259-016-3533-z, indexed in Pubmed: 27704193.
38. Clement D, Navalkissoor S, Srirajaskanthan R, et al. Efficacy and safety of 177Lu-DOTATATE in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): Data from the NETTER-R international, retrospective registry. *J Clin Oncol.* 2021; 39(15_suppl): 4116–4116, doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4116.
39. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(2): 227–239, doi: 10.1530/ERC-18-0424, indexed in Pubmed: 30540557.
40. Thang SP, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(2): 262–277, doi: 10.1007/s00259-017-3821-2, indexed in Pubmed: 28894897.
41. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(6): 923–930, doi: 10.1007/s00259-017-3925-8, indexed in Pubmed: 29387927.
42. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med.* 2019; 60(3): 377–385, doi: 10.2967/jnumed.118.215848, indexed in Pubmed: 30115686.
43. Bison SM, Konijnenberg MW, Melis M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy using radiolabeled somatostatin analogs: focus on future developments. *Clin Transl Imaging.* 2014; 2: 55–66, doi: 10.1007/s40336-014-0054-2, indexed in Pubmed: 24765618.
44. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine

- tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(4): 743–748, doi: 10.1007/s00259-007-0688-7, indexed in Pubmed: 18188559.
45. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012; 27(9): 561–569, doi: 10.1089/cbr.2012.1276, indexed in Pubmed: 23078020.
 46. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(5): 432–439, doi: 10.1159/000434723, indexed in Pubmed: 26065489.
 47. Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of 177Lu-DOTATATE and metronomic capecitabine (Lu-X) in FDG-positive gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(10): 3260–3267, doi: 10.1007/s00259-021-05236-z, indexed in Pubmed: 33604690.
 48. Kolasinska-Ćwikła A, Nowicki ML, Zrajkowska A, et al. High efficacy of combined PRRT and CAPTEM therapy based on objective response rate (RECIST) in patients with pancreatic and midgut neuroendocrine tumors (NET) ENETS Annual Congress Barcelona, 2021.
 49. Zrajkowska A, Kolasinska-Ćwikła A, Nowicki M, Pałucki J, Nowicka G, Sekelcka N, Ćwikła. Low rate of toxicity of combined PRRT and CAPTEM therapy in patients with advanced, non resectable, progressive pancreatic and midgut neuroendocrine tumors (NET) ENETS Annual Congress Barcelona, 2021.
 50. Ćwikła JB, Kolasinska-Ćwikła A, Zrajkowska A, et al. PFS Evaluation in patients with advanced non-resectable GEP-NET treated using combine Radioligand/PRRT and CAPTEM therapy. Abstr #3495 ENETS Annual Congress Barcelona 2022.

Monika Dudzisz-Śledź¹ , Anna Waszczuk-Gajda² 

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Selineksor w leczeniu nowotworów ginekologicznych

Selinexor in the treatment of gynecological cancers

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
e-mail: mdudzisz@yahoo.com

STRESZCZENIE

Nowotwory jajnika, trzonu i szyjki macicy są rozpoznawane u odpowiednio ponad 313 tys., 417 tys. oraz 604 tys. chorych na świecie, stanowiąc odpowiednio 1,6%, 2,2% oraz 3,1% wszystkich rozpoznań nowotworów i prowadzą do odpowiednio ponad 207 tys., 97 tys. oraz 207 tys. zgonów, co stanowi odpowiednio 2,1%, 3,4% oraz 1% zgonów z powodu nowotworów na całym świecie. Pacjentki z zaawansowaną chorobą, która nawróciła i jest oporna na terapię opartą na platynie lub radioterapię mają ograniczone możliwości leczenia i krótkie przeżycie, często poniżej 6 miesięcy. Jednym z powodów mniejszej skuteczności leczenia u tych chorych jest nabyta lekooporność nowotworów i związana z tym progresja choroby. Selineksor jest pierwszym w swojej klasie, doustnym, powoli odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego, który specyficznie blokuje eksportynę-1, zmniejszając stężenie białek onkogennych i promujących wzrost oraz zwiększenie stężenia białek supresorowych. W dostępnych badaniach wykazano, że schematy leczenia oparte na selinexorze mogą zapewniać odpowiednią skuteczność przy jednocześnie stosunkowo dobrej tolerancji u chorych na nowotwory ginekologiczne.

Słowa kluczowe: selinexor, rak endometrium, rak jajnika, rak szyjki macicy, SINE, inhibitor eksportu jądrowego

ABSTRACT

Ovarian, endometrial and cervical cancers are diagnosed in 313,959, 417,367 and 604,127 patients worldwide, accounting for 1.6%, 2.2% and 3.1% of all cancer diagnoses, respectively, and lead to 207,252, 97,370 and 207,252 deaths, which is 2.1%, 3.4%, and 1% of cancer deaths worldwide, respectively. Patients with advanced disease that has relapsed and are refractory to platinum-based therapy or radiation therapy have limited treatment options and short survival, often less than 6 months. One of the reasons for the lower effectiveness of treatment in these patients is the acquired drug resistance of neoplasms during their progression. Selinexor is the first-in-class, orally, slowly reversible, potent and selective inhibitor of nuclear export that specifically blocks exportin-1, reducing the concentration of oncogenic and growth promoting proteins and increasing suppressor protein levels. The available studies have shown that selinexor-based treatment regimens can provide adequate efficacy with relatively good tolerance in patients with gynecological malignancies.

Key words: selinexor, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, SINE, inhibitor of nuclear export

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 122–127

Wprowadzenie

Nowotwory jajnika, trzonu i szyjki macicy są rozpoznawane odpowiednio u 313 959, 417 367 oraz 604 127 chorych na świecie, stanowiąc odpowiednio

1,6%, 2,2% oraz 3,1% wszystkich rozpoznań nowotworów i prowadzą do odpowiednio 207 252, 97 370 oraz 207 252 zgonów na świecie, co stanowi odpowiednio 2,1%, 3,4% oraz 1% zgonów z powodu nowotworów na całym świecie [1, 2]. Pacjentki z zaawansowaną choro-

bą, która nawróciła i jest oporna na terapię opartą na platynie lub radioterapię mają ograniczone możliwości leczenia i krótkie przeżycie, często poniżej 6 miesięcy [3]. Jednym z powodów mniejszej skuteczności jest nabyta lekooporność tych nowotworów i związana z tym progresja choroby. Za nabytą lekooporność odpowiadają między innymi: pompy efluksowe, mechanizmy naprawcze, szlaki przeżycia (PI3K/AKT, MAPK, EGFR, mTOR, sygnalizacja estrogenowa) i geny supresorowe nowotworów (P53 i Par-4) [3]. U chorych z rakiem jajnika opornych na pochodne platyny konwencjonalna chemioterapia, tj. paklitaksel, topotekan, pegylowana doksorubicyna i gemcytabina, umożliwia uzyskanie odpowiedzi obiektywnych jedynie u około 10–15% chorych. Mediana czasu wolnego od progresji progresji (PFS, *progression free survival*) wynosi w tej grupie około 3 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) nie przekracza roku. Leki te można stosować sekwencyjnie u wybranych szczególnie zmotywowanych pacjentek w dobrym stanie ogólnym [4]. W związku z tym potrzebne są nowe terapie dla leczenia chorych na zaawansowane nowotwory ginekologiczne. Jednym z takich leków jest selineksor, którego skuteczność została wykazana w badaniu klinicznym II fazy u chorych na raka endometrium, szyjki macicy i jajnika [5].

Mechanizm działania selineksoru

Selineksor jest pierwszym w swojej klasie, doustnym, powoli odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego (SINE, *selective inhibitor of nuclear export*), który specyficznie blokuje eksportynę-1 (XPO1, *exportin-1*). Do chwili obecnej, poza XPO1, nie zidentyfikowano żadnych innych celów selineksoru. Selineksor blokuje eksport do jądra, w którym pośredniczy XPO1, zapobiegając translacji mRNA na rybosomach w związku z redukcją syntezy pokrewnych białek onkogennych i promujących wzrost. We wszystkich typach komórek ekspozowanych na działanie SINE *in vitro* dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego na granicy faz G1 lub G2. Komórki z uszkodzonymi genomami podlegają apoptozie. Prawidłowe komórki z nienaruszonym genomem pozostają w przejściowym, odwracalnym zatrzymaniu cyklu komórkowego, dopóki blokada eksportu nie zostanie usunięta. Selineksor i inne związki SINE nie są z natury cytotoksyczne; raczej mogą przywrócić wysoce skuteczne szlaki supresji guza, które prowadzą do selektywnej eliminacji komórek uszkodzonych genomowo (tj. nowotworowych) [6].

Eksportyna-1 (XPO-1) jest głównym białkiem eksportującym z jądra [6]:

- białka supresorowe guza (*tumor suppressor protein*, np. p53, IκB i FOXO);

- onkoprotein mRNA związanych z eIF4E (*eukaryotic translation initiation factor 4E*) (np. c-Myc, Bcl-xL, cykliny).

Hamowanie XPO-1 wpływa na komórki nowotworowe poprzez [6]:

- zwiększenie stężenia w jądrze i aktywację supresorów nowotworowych (m.in. białka p53);
- zmniejszenie stężenia onkoprotein (c-Myc itp.) w związku z hamowaniem translacji ich mRNA.

Eksportyna-1 ulega nadekspresji w wielu nowotworach hematologicznych i guzach litych, natomiast wysokie stężenie XPO1 koreluje z gorszym przeżyciem chorych na nowotwory [7–9].

Wskazania rejestracyjne

Selineksor został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania u chorych na szpiczaka plazmocytowego w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, u których zastosowano co najmniej cztery linie leczenia (co najmniej dwa inhibitory proteasomów, dwa leki immunomodulujące, dwa leki immunomodulujące oraz przeciwciało przeciw CD38) oraz u których doszło do progresji choroby na ostatniej linii leczenia (na podstawie badania Boston) [10]. Amerykańska FDA zarejestrowała także leczenie selineksorem chorych na szpiczaka po co najmniej jednej linii skojarzenia selineksor, bortezomib z deksametazonem, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Ponadto selineksor został zarejestrowany przez FDA u chorych na chłoniaka z rozlanych komórek B (DLBCL-NOS, *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*), nawrotowego i opornego, wywodzącego się z komórek chłoniaka grudkowego, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego [11]. Lek został dopuszczony do stosowania w procesie przyspieszonej akceptacji na podstawie wyników skuteczności w zakresie wskaźnika odpowiedzi uzyskanych w badaniach klinicznych.

Aktywność selineksoru

w zaawansowanych guzach litych

W badaniu I fazy (NCT01607905), w którym stosowano selineksor w dawce 3 do 85 mg/m² powierzchni ciała w cyklach 21-dniowych u chorych na nowotwory lite w stadium zaawansowanym, oceniono bezpieczeństwo, farmakokinetykę, farmakodynamikę i skuteczność selineksoru. Przed i po leczeniu oceniano za pomocą RT-PCR stężenie XPO1mRNA w wyodrębnionych od chorych leukocytach oraz wykonywano biopsję guza

w celu immunohistochemicznej analizy zmiany markerów związanych z inhibicją XPO1. Ocena odpowiedzi była przeprowadzana za pomocą RECIST 1.1. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (AE, *adverse events*) w stopniu 1. i 2. według powszechnych kryteriów terminologii działań niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) były zmęczenie (70%), nudności (70%), wyniszczenie (66%) oraz wymioty (49%). Najczęstszymi AE w stopniu 3. i 4. według CTCAE były małopłytkowość (16%), zmęczenie (15%) i hiponatremia (13%). Zależne od dawki wzrosty stężeń XPO1 mRNA w leukocytach obserwowano do dawki 28 mg/m² i w sparowanych biopsjach wykazano akumulację jądrowych kluczowych białek supresorowych guza, redukcję proliferacji komórek. Wśród 157 chorych podlegających ocenie odpowiedzi całkowitą (CR, *complete response*) uzyskano u 1, odpowiedź częściową (PR, *partial response*) u 6, zaś stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 27 chorych. Odpowiedzi na leczenie utrzymywały się co najmniej 4 miesiące [12].

Kolejnym badaniem jest jednoośrodkowe wieloramienne badanie fazy 1b z zastosowaniem selineksoru w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii lub immunoterapią u chorych nowotwory lite w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (NCT02419495). Zaplanowano rekrutację do 13 ramion, przy czym niektóre z nich zostały już zamknięte i wyniki zostały opublikowane. W jednym z tych ramion stosowano selineksor w skojarzeniu z chemioterapią karboplatiną, doksorubicyną z cyklofosfamidem, irynotekaniem z 5-fluorouracylem oraz folinianem (FOLFIRI), irynotekaniem z kapecytabiną i oksaliplatiną (XELOX) u chorych na oporne na leczenie guzy nawrotowe lub z przerzutami. 19 pacjentów było leczonych w 5 ramionach. Byli to chorzy na raka jelita grubego (n = 5), raka piersi (n = 3), guzy neuroendokrynne (n = 3), raka jajnika (n = 2) oraz raka trzustki (n = 2). Najczęstszymi AE związanymi z leczeniem (TRAE, *treatment related AE*) były małopłytkowość (84%), nudności (68%), leukopenia (68%), neutropenia (63%) i zmęczenie (58%), natomiast działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. były neutropenia (42%), leukopenia (26%) oraz hiponatremia (21%). U trzech chorych w trzech różnych grupach obserwowano toksyczność zależną od dawki. Odpowiedź na leczenie oceniono u 14 chorych. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 14%. Nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie (CR, PR), ale u 7 chorych (50%) obserwowano stabilizację choroby [13]. W kolejnym z ramion oceniano skojarzenie selineksoru i topotekanu. Selineksor podawano w dawce 60 mg dwa razy w tygodniu lub 60–80 mg raz w tygodniu w skojarzeniu z topotekaniem 0,5 do 1,5 mg/m² dziennie przez 5 dni w cyklu 21-dniowym. Leczono czternastu pacjentów, których mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres 22–68 lat), a najczęstszymi typami nowotworów były nowotwory ginekologiczne, w tym

rak jajnika (n = 5), endometrium (n = 2) i po 1 chorej na raka jajowodu i raka pochwy. Spośród 14 leczonych pacjentów, u 12 (86%) wystąpiło co najmniej TRAE. Najczęstszymi TRAE były niedokrwistość (71%), małopłytkowość (57%), hiponatremia (57%), wymioty (57%), zmęczenie (50%), nudności (50%) i neutropenia (36%). U dwóch uczestników wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę (DLT, *dose limiting toxicity*). U jednego pacjenta, któremu podano dawkę 80 mg selineksoru, wystąpiły nudności i wymioty stopnia 3., u jednego pacjenta, który otrzymał dawkę 60 mg selineksoru, wystąpiła neutropenia i trombocytopenia stopnia 4. Spośród 13 chorych ocenianych pod kątem skuteczności, u jednej chorej na raka endometrium stwierdzono niepotwierdzoną PR, u 6 chorych uzyskano SD. Wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł 46%. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) dla wszystkich pacjentów wyniosła 9 tygodni (zakres 2–48 tygodni) [14]. W kolejnym ramieniu selineksor stosowano w skojarzeniu z karboplatiną AUC4 wraz z paklitakselem w dawce 175 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie. Selineksor podawano doustnie w dawce 60 mg dwa razy w tygodniu w dniach 1., 3., 8. i 10. każdego 21-dniowego cyklu, a także 40–60 mg raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. Najczęstszymi nowotworami były rak piersi (n = 4), rak przełyku (n = 2), rak jajnika (n = 2) i niedrobnokomórkowy rak płuca (n = 2). U wszystkich 13 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno TRAE a najczęstszymi były neutropenia (85%), leukopenia (85%), trombocytopenia (85%), niedokrwistość (69%), nudności (54%), wymioty (46%) i zmęczenie (46%). Jeden pacjent otrzymujący selineksor w dawce 60 mg raz w tygodniu doświadczył DLT z nudnościami i wymiotami stopnia 3. trwającymi 3 dni. Spośród 13 leczonych pacjentów, u 12 pacjentów możliwe było przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie. Niepotwierdzoną PR stwierdzono u 3 pacjentów; po jednym pacjencie z rakiem przełyku, piersi i jajnika. U jednego chorego, na raka gruczołowego przełyku, stwierdzono potwierdzoną PR, jednak wycofał się z udziału w badaniu z powodu progresji klinicznej. U pięciu chorych uzyskano SD. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 1–153 tygodni [15].

Aktywność selineksoru w nowotworach ginekologicznych

Jądrowy XPO1 ulega nadekspresji w raku jajnika o agresywnym przebiegu i koreluje z gorszymi wynikami leczenia platyną [16]. Selineksor wykazywał działanie przeciwnowotworowe w różnych liniach komórkowych raka jajnika, zwiększając m.in. lokalizację jądrową FOXO1 i ułatwiał przeciwnowotworowe działanie cisplatyny [16]. Selineksor w monoterapii lub w skojarze-

niu z platyną, zmniejszał wielkość guza u opornych na platynę myszy oraz u chorych na raka jajnika i był dobrze tolerowany [17]. Do śmierci komórek nowotworowych dochodzi zarówno przez szlak p53-zależny jak i szlak niezależny od p-53. Biorąc pod uwagę, że w większości raków jajnika p53 jest zmutowany, selineksor może przełamać oporność, szczególnie na skutek zastosowania w skojarzeniu z pochodnymi platyny [17].

W badaniu klinicznym 1. fazy selineksor stosowano w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u chorych na zaawansowanego raka jajnika lub raka endometrium (NCT02269293) [18]. Do fazy eskalacji dawki w latach 2014–2017 zakwalifikowano 23 chore tj. 5 chorych na surowiczego raka jajnika po jednej linii leczenia oraz 18 chorych na raka trzonu macicy wcześniej nie leczonych systemowo lub po I linii leczenia. Pacjentki w kohortach liczących co najmniej 3 uczestników otrzymywały naprzemiennie: początkową dawkę selineksozu wynoszącą 30 mg/m² (R1, R2) oraz 60 mg — stałą dawkę (kohorta R3, R4), ponadto pacjentki otrzymywały karboplatinę AUC 5 dożylnie (R1, R4), paklitaksel 175 mg/m² w 3-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie (R2, R3), oraz paklitaksel 80 mg/m² co tydzień (R1, R4). Najczęstszymi TRAE ocenianymi zgodnie z kryteriami CTCAE w stopniu 3. i 4. były małopłytkowość (100%), leukopenia (91%) i hiperglikemia (87%). Zaobserwowano jedno TRAE ograniczające dawkę. Było to omdlenie w stopniu 3. Dwunastu chorych uzyskało PR, a jedna chora CR.

Kolejnym badaniem z zastosowaniem selineksozu u chorych na nowotwory ginekologiczne było badanie II fazy — wieloośrodkowe i otwarte, w którym uczestniczyły chore na nawrotowe nowotwory, po co najmniej jednej linii leczenia (NCT02025985) [5]. Pacjentki otrzymywały selineksor (35 lub 50 mg/m² dwa razy w tygodniu) lub 50 mg/m² raz w tygodniu w 4-tygodniowych cyklach. Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), obejmujący CR, PR oraz SD utrzymujące się co najmniej 12 tygodni. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: PFS, OS oraz bezpieczeństwo. Do badania zakwalifikowano 114 chorych z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi, tj. z rakiem jajnika (n = 66, liczba wcześniejszych linii leczenia: 1–11), rakiem trzonu macicy (n = 23, liczba wcześniejszych linii leczenia: 1–5) lub rakiem szyjki macicy (n = 25, liczba wcześniejszych linii leczenia: 1–6). Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 30% (rak jajnika 30%, rak trzonu macicy 35%, rak szyjki macicy 24%). Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio dla chorych na raka jajnika, trzonu macicy i szyjki macicy 2,6, 2,8, 1,4 miesiąca oraz 7,3, 7,0 i 5 miesięcy. W raku trzonu macicy selineksor w dawce 50 mg/m² (~80 mg) dwa razy w tygodniu pozwolił na uzyskanie wskaźnika kontroli choroby wynoszącego 35% (mediana czasu

trwania 6,3 miesiąca) z 2 potwierdzonymi PR wśród 23 pacjentek [5]. U pacjentek, u których uzyskano kontrolę obserwowano poprawę OS w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano kontroli choroby. Mediana OS wyniosła 20,4 miesiąca u pacjentek z kontrolą choroby w porównaniu z 3,9 miesiąca u uczestniczek, u których nie uzyskano kontroli choroby. Prawie wszystkie pacjentki były wcześniej leczone chemioterapią opartą na platynie i taksanach. Najczęstszymi AE w stopniu 3. i 4. według CTCAE były małopłytkowość (17%), zmęczenie (14%), niedokrwistość (10%), nudności (9%), hiponatremia (9%). Były to AE, które można było kontrolować za pomocą leczenia wspomagającego. U chorych na raka jajnika skuteczność selineksozu stosowanego w schemacie raz w tygodniu była zbliżona do obserwowanej przy podawaniu dwa razy w tygodniu, przy czym obserwowano mniej AE u chorych leczonych lekiem podawanym raz w tygodniu.

Obecnie oczekujemy na wyniki kolejnego badania klinicznego SIENDO/ENG77OT-EN5 (NCT03555422). Jest to wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie III fazy z losowym doбором chorych, mające na celu ocenę i porównanie ocenianej przez badaczy skuteczności selineksozu w porównaniu z placebo jako terapii podtrzymującej u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka trzonu macicy. Zaplanowano rekrutację łącznie 248 pacjentek w stosunku 2:1 (selineksor:placebo). Rekrutacja w tym badaniu została zamknięta pod koniec 2021 roku po włączeniu 248 chorych [17]. Kluczowe kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 18 lat, histologiczne potwierdzenie raka trzonu macicy typu endometrialnego, surowiczego lub niezróżnicowanego, także mięsaka macicy, wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną pochodną platyny i taskanem ukończone co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania, uzyskanie PR lub CR zgodnie z RECIST 1.1 w przypadku choroby w IV stopniu zaawansowania lub w pierwszym nawrocie, stan sprawności w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* 0–1 (ECOG) i odpowiednia funkcja narządów wewnętrznych i szpiku. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania był PFS w ocenie badaczy, a drugorzędowymi PFS, zgodnie z oceną zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego, przeżycie specyficzne dla choroby, OS, czas do następnej terapii. Do kluczowych kryteriów wykluczenia należały rozpoznanie histopatologiczne mięsaka, raka drobnokomórkowego z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka jasnokomórkowego, wcześniejsze leczenie inhibitorem XPO1 lub anty-PD-1 (*programmed death 1*)/anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*), znane przeciwwskazania lub niekontrolowana nadwrażliwość na selineksor, aktywne przerzuty do mózgu [19].

Skojarzenia selineksoru z innymi terapiami

Donoszono, że działanie synergistyczne z selineksorem w różnych nowotworach wykazują: arabinozyd cytozyny, pochodne platyny, inhibitory topoizomazy I i II, taksany, doksorubicyna, melfalan, lenalidomid, pomalidomid, deksametazon, bortezomib, inhibitory kinazy tyrozynowej [20, 21]. Selineksor może przywrócić aktywność szlaków apoptotycznych i wrażliwość nowotworu na leczenie, redukuje on ekspresję wielu białek naprawy nowotworowego DNA [22]. Przykładem obecnie prowadzonego badania jest badanie I fazy z zastosowaniem selineksoru w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem w zaawansowanych nowotworach litych (NCT04850755). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi są wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), PFS, czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) oraz czas trwania stabilizacji choroby. Zaplanowano włączenie do badania 30 chorych [23]. Kolejnym jest badanie fazy Ib z zastosowaniem selineksoru w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii lub immunoterapią u chorych na zaawansowane nowotwory lite (NCT02419495). Zaplanowano włączenie 390 chorych na różne nowotwory lite do tego badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest ocena bezpieczeństwa tj. częstość występowania AE. Do drugorzędowych punktów końcowych należą: DCR, ORR, PFS, OS [24]. Niektóre z ramion tego badania zostały już zamknięte, a wyniki skuteczności i bezpieczeństwa opublikowane.

Podsumowanie

Selineksor został zarejestrowany u chorych na szpiczaka plazmocytozy przez EMA. Ponadto selineksor został dopuszczony przez FDA do stosowania u chorych na DLBCL-NOS, nawrotowego i opornego, wywodzącego się z komórek chłoniaka grudkowego, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Coraz więcej przesłanek wskazuje na potencjalną skuteczność tego leku zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym w nowotworach litych, w tym układu rozrodczego u kobiet. Selineksor to innowacyjny lek, który wykazuje szerokie spektrum przeciwnowotworowego przy jednocześnie stosunkowo dobrej tolerancji. Działania niepożądane występują relatywnie często, zwykle mają one niewielkie nasilenie. Szczegółne znaczenie podczas stosowania selineksoru wydaje się mieć właściwe postępowanie wspomagające, między innymi użycie czynników wzrostu oraz właściwe strategie leczenia przeciwwymiotnego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Christina Fitzmaurice. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12): 1749–1768, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996, indexed in Pubmed: 31560378.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.
3. Brasseur K, Gévry N, Asselin E. Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers. *Oncotarget.* 2017; 8(3): 4008–4042, doi: 10.18632/oncotarget.14021, indexed in Pubmed: 28008141.
4. Krzakowski M, Potemski P, Wysocki P. *Onkologia kliniczna.* Wyd. 3. Via Medica, Gdańsk 2015.
5. Vergote IB, Lund B, Peen U, et al. Phase 2 study of the Exportin 1 inhibitor selinexor in patients with recurrent gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2020; 156(2): 308–314, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.012, indexed in Pubmed: 31822399.
6. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, et al. Clinical implications of targeting XPO1-mediated nuclear export in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(5): 335–345, doi: 10.1016/j.clml.2018.03.003, indexed in Pubmed: 29610030.
7. Noske A, Weichert W, Niesporek S, et al. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer.* 2008; 112(8): 1733–1743, doi: 10.1002/cncr.23354, indexed in Pubmed: 18306389.
8. van der Watt PJ, Maske CP, Hendricks DT, et al. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Cancer.* 2009; 124(8): 1829–1840, doi: 10.1002/ijc.24146, indexed in Pubmed: 19117056.
9. Tan DSP, Bedard PL, Kuruvilla J, et al. Promising SINEs for embargoing nuclear-cytoplasmic export as an anticancer strategy. *Cancer Discov.* 2014; 4(5): 527–537, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1005, indexed in Pubmed: 24743138.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Selineksor, Nexpovio. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_pl.pdf (15.02.2022).
11. Prescribing information for XPOVIO®. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212306s001lbl.pdf (15.02.2022).
12. Abdul Razak AR, Mau-Soerensen M, Gabrail NY, et al. First-in-Class, first-in-human phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016; 34(34): 4142–4150, doi: 10.1200/JCO.2015.65.3949, indexed in Pubmed: 26926685.
13. Thein KZ, Piha-Paul SA, Tsimberidou A, et al. Selinexor in combination with standard chemotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Exp Hematol Oncol.* 2021; 10(1): 59, doi: 10.1186/s40164-021-00251-0, indexed in Pubmed: 34965890.
14. Thein KZ, Piha-Paul SA, Tsimberidou A, et al. Selinexor in combination with topotecan in patients with advanced or metastatic solid tumors: Results of an open-label, single-center, multi-arm phase Ib study. *Invest New Drugs.* 2021; 39(5): 1357–1365, doi: 10.1007/s10637-021-01119-0, indexed in Pubmed: 33909232.
15. Thein KZ, Karp DD, Tsimberidou A, et al. Selinexor in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors: Results of a single-center, multi-arm phase Ib study. *Invest New Drugs.* 2022; 40(2): 290–299, doi: 10.1007/s10637-021-01188-1, indexed in Pubmed: 34562230.
16. Corno C, Stucchi S, De Cesare M, et al. FoxO-1 contributes to the efficacy of the combination of the XPO1 inhibitor selinexor and cisplatin in ovarian carcinoma preclinical models. *Biochem Pharmacol.* 2018; 147: 93–103, doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.009, indexed in Pubmed: 29155058.

17. Chen Y, Camacho SC, Silvers TR, et al. Inhibition of the nuclear export receptor XPO1 as a therapeutic target for platinum-resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(6): 1552–1563, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1333, indexed in Pubmed: 27649553.
18. Rubinstein MM, Grisham RN, Cadoo K, et al. A phase I open-label study of selinexor with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced ovarian or endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2021; 160(1): 71–76, doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.019, indexed in Pubmed: 33139041.
19. Maintenance With Selinexor/Placebo After Combination Chemotherapy in Participants With Endometrial Cancer [SIENDO] (ENGOT-EN5). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03555422> (15.02.2022).
20. Wang A, Weiner H, Green M, et al. A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018; 11(1), doi: 10.1186/s13045-017-0550-8.
21. Turner JG, Dawson JL, Grant S, et al. Treatment of acquired drug resistance in multiple myeloma by combination therapy with XPO1 and topoisomerase II inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 73, doi: 10.1186/s13045-016-0304-z, indexed in Pubmed: 27557643.
22. Kashyap T, Argueta C, Unger T, et al. Selinexor reduces the expression of DNA damage repair proteins and sensitizes cancer cells to DNA damaging agents. *Oncotarget*. 2018; 9(56): 30773–30786, doi: 10.18632/oncotarget.25637, indexed in Pubmed: 30112106.
23. A Phase I Dose Escalation Study of Selinexor Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced/Metastatic Solid Malignancies. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04850755?term=selinexor&recrs=ab&draw=3&rank=14> (15.02.2022).
24. Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419495?term=selinexor%2C+nivolumab%2C+ipilimumab&draw=2&rank=1> (15.02.2022).

Roman Dubiański

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

MONALEESA-2: wpływ leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem na czas przeżycia całkowitego

MONALEESA-2: effect of ribociclib plus letrozole on overall survival in the treatment of advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Roman Dubiański
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie — Państwowy Instytut Badawczy
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie inhibitorów kinaz zależnych od cyklin 4. i 6. w połączeniu z hormonoterapią stanowiło niezwykle istotny punkt zwrotny w leczeniu zaawansowanego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Badanie MONALEESA-2 to badanie III fazy, w którym stosowano rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii leczenia w tym podtypie raka piersi. Wcześniej prezentowane dane pokazały znamienne statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby. Obecnie ukazała się aktualizacja badania — w najnowszej publikacji opisano wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Wykazano statystycznie znaczne wydłużenie OS w ramieniu badanym o ponad rok w stosunku do ramienia kontrolnego — mediana OS w ramieniu z rybocyklibem wyniosła 63,9 miesiąca wobec 51,4 miesiąca w ramieniu z placebo (HR = 0,76; 95% CI 0,63–0,93; p = 0,008). Wykazano również, że dodanie rybocyklibu do letrozolu znacząco wydłuża czas do zastosowania chemioterapii. Nie zaobserwowano nowych istotnych działań niepożądanych. Badanie, w którym mediana OS przekroczyła 5 lat, potwierdziło zasadność stosowania rybocyklibu w pierwszej linii leczenia ER+/HER2– zaawansowanego raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, rybocyklib, letrozol, inhibitory CDK4/6

ABSTRACT

The introduction of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy has changed the treatment practice of ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer. MONALEESA-2 is phase 3 trial where ribociclib with letrozole was used in the first line setting of the treatment of this breast cancer subtype. Significant improvement of progression-free survival was shown earlier. Recent update of the study results has shown the statistically significant improvement in the overall survival (OS) in the treatment arm for more than a year compared to the placebo arm — mOS was 63,9 months in the ribociclib plus letrozole arm, and 51,4 months in placebo plus letrozole arm (HR = 0.76; 95% CI 0.63–0.93; p = 0.008). The study also showed that combining ribociclib with letrozole prolongs median time to administration of chemotherapy. No new toxicities were observed in longer observation. The trial, with median OS for ribociclib longer than 5 years confirmed its role in the treatment of ER+/HER– advanced breast cancer.

Key words: breast cancer, ribociclib, letrozole, CDK4/6 inhibitors

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 128–132

Wstęp

Inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią stały się standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) i bez nadekspresji receptora naskórkowego czynnika typu 2. (HER2, *human epidermal receptor type 2*) lub amplifikacji genu HER2 (ER+/+ HER2-/– zaawansowany rak piersi) [1–3]. Wymienione leki hamują kinazy zależne od cyklin (CDK, *cyclin-dependent kinase*), będące enzymami pełniącymi szereg istotnych funkcji w komórkach, w tym funkcje regulatorowe w trakcie cyklu podziałowego komórki. Szczególnie istotne są kinazy 4. i 6., które odpowiadają za rozpoczęcie cyklu. Stosowane obecnie 3 selektywne inhibitory kinaz 4. i 6. (abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib) okazały się znacznie skuteczniejsze oraz — przede wszystkim — w niewielkim stopniu toksyczne w porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami CDK, których rutynowe stosowanie nie było możliwe właśnie ze względu na liczne i nasilone działania niepożądane [4, 5].

Rybocyklib, będący jednym z trzech selektywnych inhibitorów CDK4/6, już w badaniach przedklinicznych wykazywał dużą aktywność w guzach litych (w tym w ER+/HER2– zaawansowanym raku piersi) [6]. Ostatecznie przeprowadzone zostały 3 badania III fazy, które potwierdziły skuteczność rybocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W badaniu MONALEESA-7 brały udział tylko chore w wieku przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym [7], mogące wcześniej otrzymywać hormonoterapię lub chemioterapię w leczeniu przedoperacyjnym lub pooperacyjnym oraz pierwszą linię chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. Chore otrzymywały rybocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (tamoksifen lub inhibitor aromatazy oraz goserelina) lub samą hormonoterapię. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), którego mediana w ramieniu z rybocyklibem wyniosła 23,8 miesiąca wobec 13 miesięcy dla placebo [iloraz ryzyka dla progresji (HR, *hazard ratio*) = 0,55; 95% zakres ufności (CI, *confidence interval*) 0,44–0,69; $p < 0,0001$] [7]. Zaktualizowane dane po dodatkowym czasie obserwacji (średnio 53,5 miesiąca) pokazały statystycznie znaczące wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w ramieniu eksperymentalnym, która wyniosła 58,7 miesiąca i była ponad 10 miesięcy dłuższa niż w ramieniu z placebo (48 miesięcy; HR = 0,76; 95% CI 0,61–0,96) [8]. Kolejnym badaniem, wykorzystującym rybocyklib w leczeniu zaawansowanego raka piersi, było badanie MONALEESA-3, w którym leczenie rybocyklibem prowadzone było w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. W badaniu wykazano znaczące wydłużenie PFS [9] i OS,

którego mediana w ramieniu z rybocyklibem wyniosła 53,7 miesiąca wobec 41,5 miesiąca w ramieniu z placebo (HR = 0,73; 95% CI 0,59–0,90) [10, 11].

Trzecim badaniem, w którym stosowano rybocyklib w leczeniu chorych na zaawansowanego ER+/+ i HER2– raka piersi było badanie MONALEESA-2. Poniżej przedstawiono przypomnienie badania oraz aktualizację wyników w zakresie OS.

Badanie MONALEESA-2

MONALEESA-2 było badaniem klinicznym III fazy, w którym oceniano skuteczność rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Uczestniczyło w nim 668 kobiet w wieku pomenopauzalnym z potwierdzonym histopatologicznie zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją ER i z ujemnym stanem HER2 [12]. Chore nie mogły być wcześniej leczone systemowo z powodu zaawansowanej choroby. Kryteriami włączenia do badania były także obecność zmian mierzalnych według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1 lub przynajmniej jednej zmiany litycznej w kościach, stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1 oraz prawidłowa czynność narządów wewnętrznych i szpiku. W badaniu nie mogły brać udziału chore, które otrzymywały wcześniej chemioterapię lub hormonoterapię z powodu zaawansowanego raka piersi oraz które były wcześniej leczone inhibitorami CDK4/6. W przypadku chorych, które były leczone przedoperacyjnie lub uzupełniająco niesteroidowym inhibitorem aromatazy, udział w badaniu MONALEESA-2 był możliwy tylko wówczas, gdy odstęp między zakończeniem leczenia a nawrotem (DFI, *disease-free interval*) wynosił ponad 12 miesięcy. W badaniu nie mogły brać udziału chore z zapalnym rakiem piersi oraz z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wykluczony był także udział osób z chorobami serca oraz z wydłużonym odstępem QT w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) wykonywanym podczas skryningu. Protokół nie dopuszczał stosowania leków mogących prowadzić do wydłużenia odstępu QT w EKG [12].

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS oceniany według RECIST 1.1. Wskaźnik OS był głównym drugorzędowym punktem końcowym [12]. Poza OS badacze oceniali odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *overall response rate*) — całkowitych lub częściowych, odsetek korzyści klinicznej (CBR, *clinical benefit rate*) — całkowitych lub częściowych odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby trwających co najmniej 24 tygodnie, tolerancję leczenia oraz jakość życia. Dodatkowo przeprowadzono badania farmakokinetyczne oraz próbowano określić biomarkery predykcyjne

dla odpowiedzi lub oporności na leczenie. W ramach randomizacji dokonano stratyfikacji chorych z lub bez przerzutów do płuc i wątroby. Randomizacji dokonano w stosunku 1:1 [12].

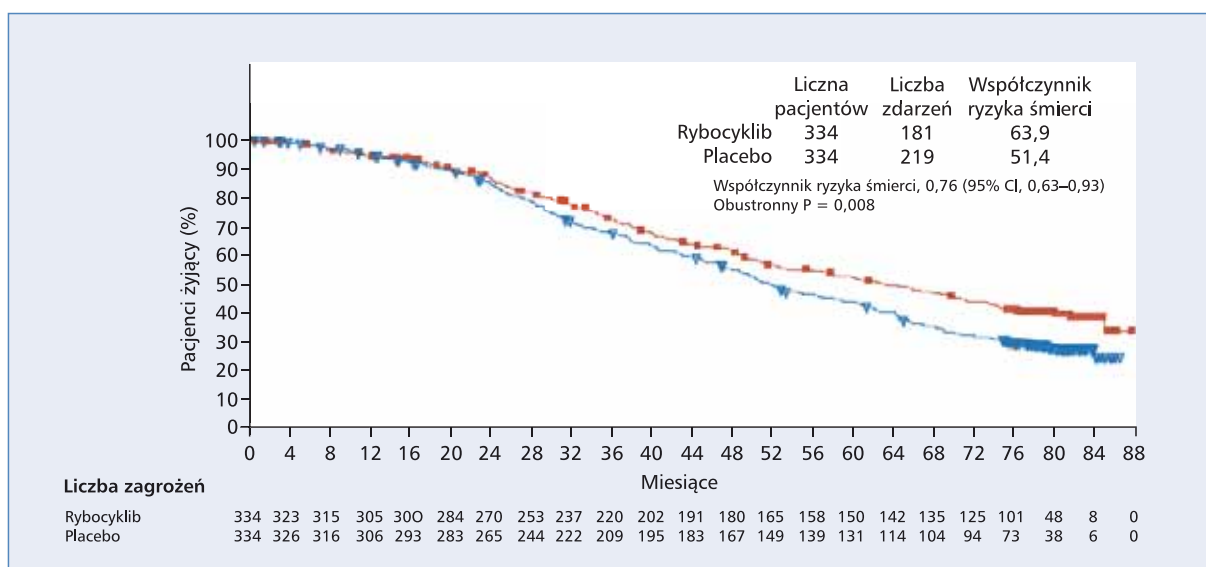
Chore w badaniu otrzymywały letrozol w dawce 2,5 mg dziennie w sposób ciągły, w skojarzeniu z rybocyklibem w dawce 600 mg dziennie przez 21 dni, z następowymi 7 dniami przerwy (ramię eksperymentalne) lub letrozol w wymienionej wyżej dawce i placebo (ramię kontrolne) [12].

Pierwsze wyniki badania MONALEESA-2 przedstawiono w 2016 roku [12]. Po 18 miesiącach obserwacji PFS był znacząco dłuższy w ramieniu z rybocyklibem — wynosił on 63% (95% CI 54,6–70,3) wobec 42,2% (95% CI 34,8–49,5) dla placebo. Mediana PFS wynosiła 14,7 miesiąca (95% CI 13,0–16,5) w grupie placebo, natomiast nie została osiągnięta w grupie eksperymentalnej. W analizie po medianie 26,4 miesiąca obserwacji przedstawiono zaktualizowaną medianę PFS, która w ramieniu eksperymentalnym wyniosła 25,3 miesiąca wobec 16 miesięcy dla placebo (HR = 0,568; 95% CI 0,457–0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$ [13]. U chorych z chorobą mierzalną według RECIST 1.1 odsetek odpowiedzi całkowitej wyniósł 52,7% w ramieniu badanym oraz 37,1% w ramieniu kontrolnym ($p < 0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) w wersji 4.03, występującymi u ponad 10% chorych były: neutropenia (59,3% rybocyklib i 0,9% placebo) oraz leukopenia (odpowiednio — 21% i 0,6%) [13]. Dzięki osiągnięciu tak dobrego wyniku w badaniu lek został zarejestrowany, a jego stosowanie stało się standardem w leczeniu chorych na zaawansowanego ER+/+ i HER2-/– raka piersi.

W 2021 roku przedstawiono długo oczekiwane wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego w badaniu MONALEESA-2, które zostały opublikowane następnie w *The New England Journal of Medicine* [14]. Punktem odcięcia dla obserwacji w zakresie czasu przeżycia całkowitego był 10 czerwca 2021 roku, a średni czas obserwacji wyniósł 80 miesięcy (minimum stanowiło 75 miesięcy). Analizy OS dokonano po zaobserwowaniu 400 zgonów uczestników badania MONALEESA-2. W podziale na ramiona badania stwierdzono 181 zgonów spośród 334 chorych (54,2%) z ramienia eksperymentalnego oraz 219 zgonów spośród 334 chorych z ramienia kontrolnego (65,6%).

W badaniu udało się osiągnąć znamienne wydłużenie OS — mediana w ramieniu z rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem wyniosła 63,9 miesiąca (95% CI 52,4–71,0) wobec 51,4 miesiąca (95% CI 47,2–59,7) w grupie kontrolnej przy HR wynoszącym 0,76; 95% CI 0,63–0,93; $p = 0,008$. Wyniki w zakresie OS przedstawiono na rycinie 1, natomiast w tabeli 1 pokazano szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.

Dokonano również dokładnej analizy podgrup z uwzględnieniem — między innymi — wieku (punkt odcięcia to 65 lat), wcześniejszego stosowania chemioterapii lub hormonoterapii, obecności mniej niż 3 oraz 3 lub więcej lokalizacji przerzutów, obecności lub nieobecności przerzutów w wątrobie, obecności lub nieobecności przerzutów w płucach i obecności przerzutów wyłącznie w kościach. Nie wykazano żadnej podgrupy, w której leczenie skojarzone rybocyklibem z letrozolem nie przynosiłoby korzyści w zakresie OS, co oznacza możliwość stosowania go również wobec starszych chorych oraz wobec tych z przerzutami w narządach miąższowych [14].



Rycina 1. Czas przeżycia całkowitego w badaniu MONALEESA-2

Tabela 1. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego

	Rybocyklib + letrozol	Placebo + letrozol
Szacowane metodą Kaplana-Meiera przeżycie całkowite po czasie leczenia (95% CI) wynoszącym:		
48 miesięcy	60,9% (55,2–66,1)	55,2% (49,5–60,5)
60 miesięcy	52,3% (46,5–57,7)	43,9% (38,3–49,4)
72 miesiące	44,2% (38,5–49,8)	32,0% (26,8–37,3)

CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 2. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, wersja 4 w badaniu MONALEESA-2

	Rybocyklib + letrozol	Placebo + letrozol
Neutropenia (%)	63,8	1,2
Hepatotoksyczność (%)	14,4	4,8
Wydłużenie odstępu QT w EKG (%)	4,5	2,1

Badacze przedstawili szczegółowe dane dotyczące terapii stosowanych u chorych z poszczególnych ramion po zakończeniu leczenia w badaniu MONALEESA-2. Najczęściej stosowanym typem leczenia w obu ramionach była hormonoterapia, stosowana u 32,9% chorych z ramienia badanego i 29% chorych z grupy kontrolnej. Chemioterapia z kolei była zastosowana u 28% chorych, które zakończyły leczenie w ramieniu z rybocyklibem oraz u 29,7% chorych z grupy otrzymującej wcześniej placebo [14]. Mediana czasu wolnego od chemioterapii wyniosła 39,9 miesiąca w grupie chorych otrzymujących w badaniu rybocyklib i 30,1 miesiąca w grupie kontrolnej (HR dla ryzyka otrzymania pierwszej chemioterapii lub zgonu = 0,74; 95% CI 0,62–0,89) [14]. Ciekawe są obserwacje dotyczące stosowania inhibitorów CDK4/6 po zakończeniu aktywnego leczenia w badaniu MONALEESA-2 — zaobserwowano różnicę na korzyść chorych z ramienia kontrolnego (palbocyklib, rybocyklib lub abemacyklib otrzymało w jakiegokolwiek linii 21,7% chorych z ramienia eksperymentalnego i 34,4% z grupy placebo).

Podczas dodatkowego (długiego) okresu obserwacji nie zauważono wcześniej niewystępujących istotnych działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia rybocyklibem były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami z badania MONALEESA-2 oraz innych badań klinicznych z zastosowaniem rybocyklibu. Leczenie rybocyklibem było bezpieczne. Najczęściej występujące toksyczności w stopniu 3. i 4. według CTCAE przedstawiono w tabeli 2.

Omówienie

Przedstawiona powyżej aktualizacja badania MONALEESA-2 udowadnia skuteczność rybocy-

klibu w skojarzeniu z letrozolem pod względem OS w leczeniu pierwszej linii chorych pomenopauzalnych z zaawansowanym ER/+ i HER2–/ rakiem piersi [14]. Jest to pierwsze badanie z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, którego wyniki w zakresie OS poznaliśmy i jedyne, w którym uzyskano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w tym skojarzeniu — w badaniach PALOMA-2, którego zaktualizowane wyniki zaprezentowano na ostatnim Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) [15] oraz w badaniu MONARCH-3, którego najnowszą aktualizację przedstawiono na ostatnim Kongresie Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) [16] nie uzyskano wyników statystycznie istotnych w zakresie OS. Poprzednie doniesienia dotyczące leczenia rybocyklibem u chorych przed menopauzą (MONALEESA-7) [8] oraz u otrzymujących rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem (MONALEESA-3) [11] również wykazały, że stosowanie tego leku znacząco przekłada się na wydłużenie OS, jednak wynik osiągnięty w badaniu MONALEESA-2 zasługuje na szczególną uwagę — po raz pierwszy bowiem w leczeniu chorych na zaawansowanego luminalnego raka piersi osiągnięto medianę przeżycia całkowitego przekraczającą 5 lat (63,9 miesiąca) [14]. Tak jak we wcześniejszych badaniach, również w przypadku opisywanego powyżej badania przewaga leczenia skojarzonego z udziałem rybocyklibu została potwierdzona we wszystkich istotnych podgrupach (w tym również u osób z przerzutami w narządach miękkich oraz u osób starszych). Nie jest to niespodzianką zważywszy na wcześniejsze doniesienia, chociażby na temat wydłużenia PFS w grupie chorych starszych [17] lub z pierwotnie uogólnionym rakiem piersi [18]. Skuteczność leczenia rybocyklibem

jest więc również potwierdzona w podgrupach chorych, w których tradycyjnie chętniej stosowano chemioterapię lub (zazwyczaj zupełnie niepotrzebnie) wykorzystywano deeskalację leczenia (chore starsze z chorobami współistniejącymi). Interesujące w kontekście ewentualnej deeskalacji leczenia wydają się także ostatnie doniesienia na temat wpływu redukcji dawki rybocyklibu na przeżycie całkowite. W zaprezentowanej na ostatnim Kongresie ASCO analizie badania MONALEESA-2, wykazano że redukcja dawki rybocyklibu, niezależnie od tego w którym momencie wystąpi, nie wpływa negatywnie na OS [19]. Wydaje się, że wyniki te mają praktyczne znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do wspomnianych wcześniej chorych starszych, z chorobami współistniejącymi, u których istnieje niekiedy obawa co do ewentualnej tolerancji leczenia — na podstawie przedstawionej analizy badania MONALEESA-2 można zauważyć, że nawet gdyby doszło do zmniejszenia dawki rybocyklibu, to nie należy obawiać się, że leczenie to przestanie być skuteczne. Również w badaniu MONALEESA-2 wykazano znaczące wydłużenie czasu wolnego od chemioterapii, co powinno być celem leczenia zaawansowanego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi. Istotne jest również, że wydłużenie OS zaobserwowano w leczeniu pierwszej linii ER+/+ i HER2-/ zaawansowanego raka piersi zarówno w skojarzeniu z fulwestrantem (MONALEESA-3) [11], jak i letrozolem (MONALEESA-2) [14], co stanowi ułatwienie i swobodę w przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia rybocyklibem i doboru towarzyszącej hormonoterapii. Dysponując już danymi dotyczącymi wydłużenia OS we wszystkich 3 badaniach klinicznych z zastosowaniem rybocyklibu w leczeniu chorych na ER+/+ i HER2-/ zaawansowanego raka piersi, możemy być pewni zasadności stosowania wymienionego leczenia w codziennej praktyce klinicznej.

Konflikt interesów

Grupy doradcze, wykłady, konferencje dla firm: Novartis, Accord, Eli Lilly, Pfizer, Roche, Amgen, Egis, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–1649, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010, indexed in Pubmed: 32979513.
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Bilewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(5): 207–260.
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1475–1495, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019, indexed in Pubmed: 34678411.
- Tan AR, Yang X, Berman A, et al. Phase I trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(15): 5038–5047, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0025, indexed in Pubmed: 15297405.
- Mita MM, Joy AA, Mita A, et al. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2014; 14(3): 169–176, doi: 10.1016/j.clbc.2013.10.016, indexed in Pubmed: 24393852.
- Infante J, Cassier P, Gerecitano J, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clinical Cancer Research.* 2016; 22(23): 5696–5705, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1248.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30292-4.
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: 10.1056/NEJMoa1903765, indexed in Pubmed: 31166679.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909, indexed in Pubmed: 29860922.
- Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 514–524, doi: 10.1056/NEJMoa1911149, indexed in Pubmed: 31826360.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 1015–1024, doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.353, indexed in Pubmed: 34102253.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: 10.1056/NEJMoa1609709, indexed in Pubmed: 27717303.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541–1547, doi: 10.1093/annonc/mdy155, indexed in Pubmed: 29718092.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10): 942–950, doi: 10.1056/NEJMoa2114663, indexed in Pubmed: 35263519.
- Finn R, Rugo H, Dieras V, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022; 40(17 suppl): LBA1003–LBA1003, doi: 10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1003.
- Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2022; 33(suppl_7): S808–S869, doi: 10.1016/annonc/annonc1089.
- Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(3): 659–669, doi: 10.1007/s10549-017-4523-y, indexed in Pubmed: 29058175.
- O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 168(1): 127–134, doi: 10.1007/s10549-017-4518-8, indexed in Pubmed: 29164421.
- Hart L, Bardia A, Beck J, et al. Impact of ribociclib (RIB) dose modifications (mod) on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA(ML)-2. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16 suppl): 1017–1017, doi: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1017.

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Zbigniew Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Masywne zmiany przerzutowe u chorej na ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi — wybór optymalnej terapii

Massive metastases in ER-positive and HER2-negative breast cancer patient: the optimal therapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Pogoda
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: katarzyna.pogoda@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Leczenie chorych z uogólnionym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi zmieniło się w ciągu ostatnich lat. Wprowadzenie nowej grupy leków — inhibitorów CDK 4/6 — stanowiło przełom w leczeniu tych chorych. Wyniki badań rejestracyjnych potwierdziły skuteczność trzech leków z tej grupy (abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib), które stosuje się w połączeniu z hormonoterapią. Taka terapia skojarzona pozwala na znamienne zwiększenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia chorych. W ramach praktyki klinicznej pojawiają się jednak pytania o skuteczność takiej terapii u chorych z licznymi przerzutami do narządów mięszkowych. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek kliniczny chorej leczonej abemacyklibem z letrozolem z masywnymi przerzutami do wątroby. U chorej stwierdzono szybką odpowiedź i dobrą tolerancję leczenia. Kontynuuje ona leczenie siedemnasty miesiąc bez redukcji dawki. Przedstawiony przypadek kliniczny potwierdza wskazania do stosowania inhibitorów CDK 4/6 również u chorych z masywnym rozsiewem.

Słowa kluczowe: przerzutowy rak piersi, chemioterapia, hormonoterapia, inhibitor CDK4/6, abemacyklib

ABSTRACT

The treatment of patients with metastatic ER-positive and HER2-negative breast cancer has changed in recent years. The introduction of a new group of drugs — CDK 4/6 inhibitors — was a breakthrough in the treatment of these patients. The results of registration studies confirmed the effectiveness of three agents in that group (abemaciclib, palbociclib and ribociclib), which are used in combination with hormone therapy. Such combined therapy allows to increase significantly the median progression-free and overall survival as well as maintain or improve the quality of life of patients. As part of clinical practice, however, questions arise about the effectiveness of such therapy in patients with multiple metastases to the visceral organs. This article presents a clinical case of a patient with massive liver metastases treated with abemaciclib and letrozole. There was a quick response and good tolerance to the treatment observed. The patient continues therapy for the seventeenth month without dose reduction. The presented clinical case confirms the indication of CDK 4/6 inhibitors also in patients with massive cancer dissemination.

Key words: metastatic breast cancer, chemotherapy, hormone therapy, CDK 4/6 inhibitor, abemaciclib

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 133-136

Wprowadzenie

W ostatnich latach dokonała się ogromna zmiana w postępowaniu terapeutycznym u chorych na uogólnionego raka piersi. Wyboru leczenia systemowego

dokonuje się przede wszystkim na podstawie biologicznego podtypu tego nowotworu oraz ogólnego stanu chorej, przebytego leczenia onkologicznego, chorób współistniejących oraz preferencji chorych. Wcześniej u chorych na raka piersi z przerzutami podstawową

metodę leczenia stanowiła chemioterapia. Wraz z postępem medycyny, w tym konkretnie z wprowadzeniem inhibitorów CDK 4/6 u chorych z rozpoznaniem hormonozależnym rakiem piersi, algorytm postępowania znacznie się zmienił.

Należy jednak zastanowić się nad wartością hormonoterapii skojarzonej z inhibitorem CDK 4/6 u chorych z masowymi przerzutami do narządów miękkich. W niniejszym artykule omówiono przypadek kliniczny chorej na raka piersi z masowymi przerzutami, u której zastosowanie nowych metod leczenia pozwoliło na osiągnięcie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

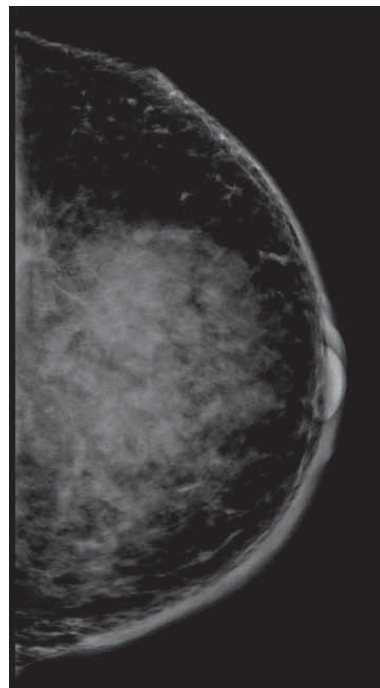
Opis przypadku

Chora 60-letnia zgłosiła się w grudniu 2020 roku do ośrodka onkologicznego z powodu guza piersi lewej. Chora regularnie co 2–3 lata wykonywała mammografię, ale z uwagi na ograniczony dostęp do badań profilaktycznych w czasie epidemii COVID na badanie nie zgłosiła się w przewidywanym terminie. Leczyła się od 5 lat z powodu nadciśnienia tętniczego, które było dobrze kontrolowane farmakologicznie. W najbliższej rodzinie chorej nie stwierdzono zachorowań na nowotwory.

Podczas wizyty w ośrodku onkologicznym stan chorej był bardzo dobry według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 0). Kobieta — oprócz guza w lewej piersi — zgłaszała okresowy dyskomfort w prawym podżebrzu, który nie wpływał na codzienne funkcjonowanie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono twarde guzy lewej piersi o wielkości 8 cm z zaciąganiem i naciekiem skóry oraz powiększone i nieruchome węzły chłonne o wielkości 3 cm w okolicy pachowej lewej. Chorą skierowano na mammografię oraz ultrasonografię (USG) piersi i pachowych węzłów chłonnych — potwierdzono obecność guza lewej piersi o wymiarach 70 × 43 × 40 mm — BIRADS 5 (ryc. 1). Natomiast w badaniu USG węzłów chłonnych wykazano obecność powiększonych pachowych węzłów chłonnych po stronie lewej o wielkości 25 mm. Ustalono zaawansowanie w stopniu cT3N2.

Wykonano biopsję gruboigłową guza piersi, rozpoznając w pobranym materiale raka naciekającego przewodowego NOS G3 (wysoki stopień złośliwości) z następującym stanem receptorów — ekspresja receptorów estrogenowych (ER) wynosiła 100%, progesteronowych (PgR) — 15%, ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) 1+ przy wskaźniku proliferacji Ki-67 wynoszącym 30%. Biopsja cienkoigłowa powiększonych pachowych węzłów chłonnych potwierdziła obecność komórek nowotworowych odpowiadających przerzutowi raka piersi.

Wyniki badań krwi były prawidłowe poza niewielkim zwiększeniem stężenia enzymów wątrobowych [aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST)] w 1. stopniu toksyczności



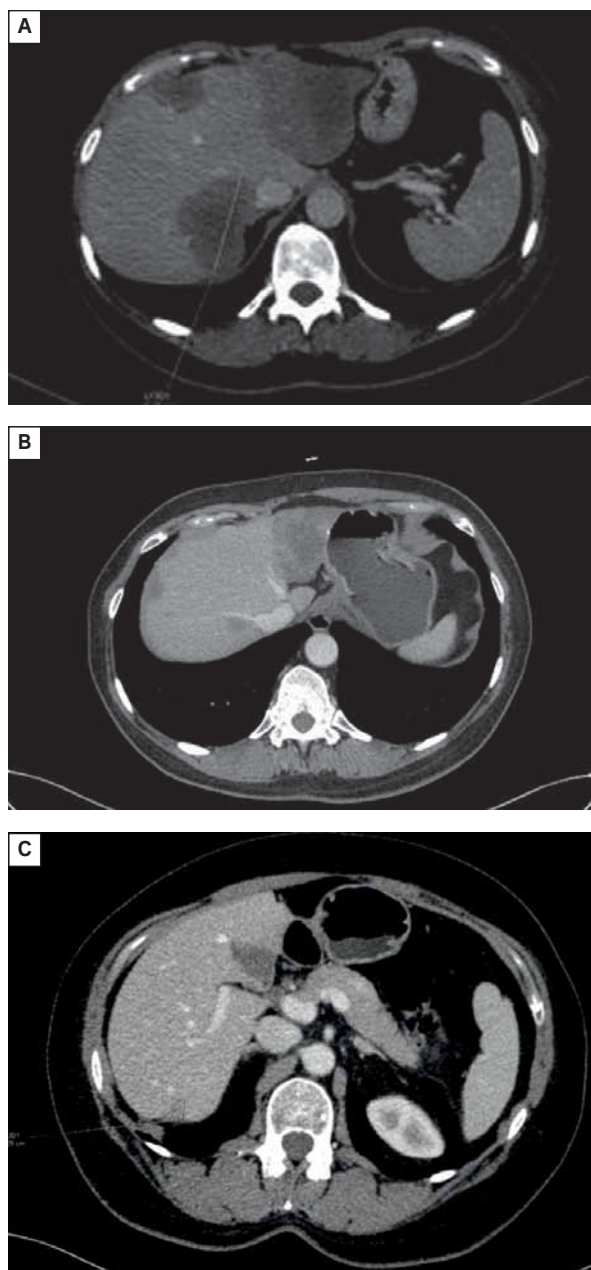
Rycina 1. Mammografia wykonana w ramach pierwotnej diagnostyki raka piersi

skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Z uwagi na miejscowe zaawansowanie nowotworu chorej zlecono tomografię komputerową (TK) szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu oceny zasięgu nowotworu. W wątrobie stwierdzono liczne, hipodensyjne zmiany ogniskowe o charakterze przerzutowym z cechami rozpadu (wymiar największych zmian — w płacie lewym 74 × 69 mm, a w płacie prawym 63 × 45 mm) oraz drobne ogniska przebudowy nowotworowej (lityczne i blastyczne) w trzonach Th11, L3, L5, w prawym talerzu biodrowym i w żebrach (ryc. 2A).

Podsumowując, na podstawie badania przedmiotowego i wyników badań obrazowych u chorej rozpoznano ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi z przerzutami do wątroby oraz kości (zaawansowanie — cT3N2M1).

Chorej zaproponowano leczenie letrozolem z abemacyklibem, mając na uwadze rozpoznanie przerzutowego hormonozależnego raka piersi. Pewien niepokój lekarzy kwalifikujących do leczenia budziło masowe zajęcie wątroby chorobą, ale wyniki badań krwi i stan chorej nie wskazywały na cechy niewydolności.

Chora rozpoczęła postępowanie w ramach programu lekowego pod koniec grudnia 2020 roku. Od tego czasu stosuje abemacyklib (codziennie w dobowej dawce 300 mg w podzielonych dwóch dawkach po 150 mg) i letrozol (2,5 mg dziennie) [1]. Ostatnio zgłosiła się na 18. cykl terapii. W czasie leczenia wykonywane są co 3 miesiące badania obrazowe TK w celu oceny skuteczności leczenia. W pierwszej ocenie po 3 miesiącach terapii



Rycina 2. Badanie tomografii komputerowej wykonane **A.** w ramach diagnostyki wyjściowej, **B.** po 3 miesiącach i **C.** po 15 miesiącach terapii abemacyklibem z letrozolem

w marcu 2021 roku stwierdzono wyraźną regresję częściową węzłów w lewej okolicy pachowej (16×11 mm) i zmian guzkowo-naciekowych w lewej piersi (23×23 mm) oraz wszystkich zmian przerzutowych w wątrobie (segment II — 54×49 mm, segment VII — 41×24 mm oraz segment VII — 21×16 mm). Drobne zmiany przerzutowe w kośćcu w większości były lepiej uwapnione (ryc. 2B). W kolejnym badaniu wykonanym w czerwcu 2021 roku obserwowano dalsze zmniejszenie zmian nowotworowych w piersi lewej oraz wątrobie

(zmiany mniejsze i słabiej wzmacniające się środkiem cieniującym; segment II — 47×41 mm, segment VII — 35×18 mm oraz segment VII — 16×11 mm) oraz stabilizację zmian przerzutowych w kośćcu. W kolejnych ocenach skuteczności leczenia stwierdzano stabilizację choroby. W badaniu TK z marca 2022 roku zmiany w wątrobie miały wielkość do 43 mm (ryc. 2C).

W trakcie leczenia chora regularnie wykonuje badania krwi. Obserwowano typowe bezobjawowe zmiany w morfologii (niedokrwistość w stopniu 1. oraz neutropenię stopniu 1.) oraz niewielkie zmniejszenie klirensu kreatyniny, które nie wymagały żadnej modyfikacji leczenia. Co ważne, już po 1. cyklu terapii stwierdzono normalizację parametrów wątrobowych. U chorej równolegle prowadzone jest leczenie wspomagające kwasem zoledronowym stosowanym po kontroli parametrów czynności nerek (wymagany klirens kreatyniny > 60 ml/min przy dawce 4 mg kwasu zoledronowego) [2].

Chora nie zgłasza niepokojących dolegliwości, ustąpiły pierwotnie zgłaszane objawy w prawym podżebrzu. Prowadzi nadal aktywne życie z rodziną i przyjaciółmi.

Omówienie

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 do leczenia chorych na przerzutowego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi zmieniło sposób postępowania. Znamienne poprawiło wyniki leczenia w zakresie median czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych przed oraz po menopauzie, jak również istotnie odroczyło czas do stosowania chemioterapii [3]. Tym samym znacznie poprawiło jakość życia chorych z rozsiewem raka piersi.

Przeprowadzone analizy wyodrębniły czynniki wskazujące na gorsze rokowanie chorych na hormonozależnego raka piersi w przypadku występowania przerzutów do wątroby, raków bez ekspresji receptora PgR, z cechą G3 lub krótkim okresem bez leczenia (TFI, *treatment-free interval*) wynoszącym mniej niż 36 miesięcy od zakończenia uzupełniającej hormonoterapii [4]. U omawianej chorej występowały 2 z wymienionych czynników — rak był nisko zróżnicowany oraz występowały masywne zmiany przerzutowe w wątrobie.

W omawianym przypadku klinicznym podjęto decyzję o stosowaniu abemacyklibu z letrozolem. Skuteczność tego inhibitora CDK 4/6 u chorych na przerzutowego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi wykazano w badaniach klinicznych MONARCH-2 (mediana PFS — 16,4 wobec 9,3 miesiąca; zmniejszenie ryzyka o 45%, mediana OS — 46,7 wobec 37,3 miesięcy; zmniejszenie ryzyka o 25%) i MONARCH-3 (mediana PFS — 28,2 wobec 14,8 miesięcy; zmniejszenie ryzyka o 48%) [5, 6].

W analizach dodatkowych badań stwierdzono, że chore z przerzutami do wątroby odnoszą znaczną korzyść z dołączenia abemacyklibu do hormonoterapii. W badaniu MONARCH-3 u takich chorych poddanych terapii abemacyklibem z inhibitorem aromatazy (IA) mediana PFS wyniosła 15 miesięcy wobec 7,2 miesiąca w grupie z wyłącznym IA. Z kolei u chorych z przerzutami w wątrobie leczonych w ramach badania MONARCH-2 mediana PFS u chorych poddawanych terapii skojarzonej abemacyklibem z fulwestrantem wyniosła 11,6 miesiąca, a w grupie z fulwestrantem 3 miesiące (zmniejszenie ryzyka o 55%) [4, 6]. Wyniki leczenia przedstawionej chorej są więc nawet lepsze niż typowe w tej podgrupie obserwowane w ramach badań restrykcyjnych abemacyklibu. Chora obecnie kontynuuje leczenie już przez 17 miesięcy.

U chorych z masywnymi przerzutami w wątrobie przy wyborze leczenia istnieje obawa dotycząca skuteczności hormonoterapii. Omówione powyżej analizy podgrup wskazują na korzyść kliniczną w związku z hormonoterapią stosowaną w połączeniu z inhibitorem CDK4/6. W omawianym przypadku u chorej obserwowano stopniową odpowiedź częściową pod postacią zmniejszenia wielkości przerzutów oraz guza piersi. Dodatkowo stwierdzono szybką normalizację wartości wskaźników wątrobowych. Biorąc pod uwagę powyższe również u chorych z przerzutami do narządów mięszo- wych (w tym z masywnymi zmianami w wątrobie) można proponować leczenie skojarzone złożone z hormonoterapii i inhibitora CDK4/6.

Tolerancja leczenia u omawianej chorej była dobra. Nie występowały biegunki. W badaniach krwi obserwowano typowe bezobjawowe zaburzenia hematologiczne (neutropenię i niedokrwistość 1. stopnia). Okresowo występowało niewielkie obniżenie klirensu kreatyniny, które jednak pozwalało na jednoczesne stosowanie kwasu zoledronowego w ramach leczenia wspomagającego przerzutów do kości. Pozostałe wyniki badań krwi były w granicach normy. Chora od początku leczenia nie wymagała redukcji dawki abemacyklibu.

Podsumowując, u chorych na przerzutowego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi z masywnymi przerzutami do narządów mięszo- wych hormonoterapia z inhibitorem CDK4/6 jest skutecznym i bezpiecznym postępowaniem. Leczenie jest dobrze tolerowane i pozwala na aktywne życie.

Konflikt interesów

KP: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za fee kongresów naukowych: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Gilead, Teva, Egis, Vipha.

A.J.-G.: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne: AstraZeneca, Novartis, Roche, Gilead, Eli Lilly, Amgen, Pfizer, MSD.

Z.N.: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne: Roche.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenio. Verzenio, INN-abemaciclib. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_pl.pdf (30.05.2022).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ospiril. Ospiril 5mg/4mg, 5ml. 3.08.2015. https://leki.urpl.gov.pl/files/28_Ospiril_4mg5ml_konc.pdf (30.05.2022).
3. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1475–1495, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019, indexed in Pubmed: 34678411.
4. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018; 4: 41, doi: 10.1038/s41523-018-0094-2, indexed in Pubmed: 30588487.
5. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(1): 116–124, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782, indexed in Pubmed: 31563959.
6. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7(1): 80, doi: 10.1038/s41523-021-00289-7, indexed in Pubmed: 34158513.

Izabela Chmielewska

Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Długotrwałe przeżycie chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *KRAS*

Long-term overall survival in a patient with non-small cell lung cancer with *KRAS* mutation

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chmielewska I. Long-term overall survival in a patient with non-small cell lung cancer with *KRAS* mutation. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Izabela Chmielewska
Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: izabela.chmielewska@umlub.pl

STRESZCZENIE

Rokowanie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia zależy od stanu ogólnego i zaawansowania choroby oraz od sposobu leczenia. Postępowanie w przypadku raka płuca w stopniu IV zazwyczaj wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Wielokrotnie w procesie leczenia należy łączyć metody leczenia miejscowego i systemowego. Dzięki wykrywaniu nowych celów terapeutycznych można stosować nowe metody leczenia. W przedstawionym przypadku sekwencyjna chemioterapia, immunoterapia i leczenie ukierunkowane połączone z objawowym leczeniem miejscowym wydłużyły przeżycie z zachowaną dobrą jakością. Nowa cząsteczka — sotorasib — jest lekiem ukierunkowanym na mutację G12C w genie *KRAS* zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, mutacja *KRAS*, sotorasib

ABSTRACT

The prognosis of patients with metastatic non-small cell lung cancer depends not only on the general condition and stage of the disease but also on the treatment method. Management of lung cancer in stage 4, usually requires a multidisciplinary approach. Frequently in the treatment process, we combine local and systemic treatment. By detecting new therapeutic targets, we can incorporate new elements of therapy. In the described case, the treatment sequence: chemotherapy, immunotherapy, targeted treatment combined with symptomatic local treatment resulted in prolonged survival time and maintaining a good quality of life. The new molecule sotorasib is a drug targeting the G12C mutation in the *KRAS* gene approved by the FDA and EMA.

Key words: non-small-cell lung cancer, *KRAS* mutation, sotorasib

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 137–140

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

Opis przypadku

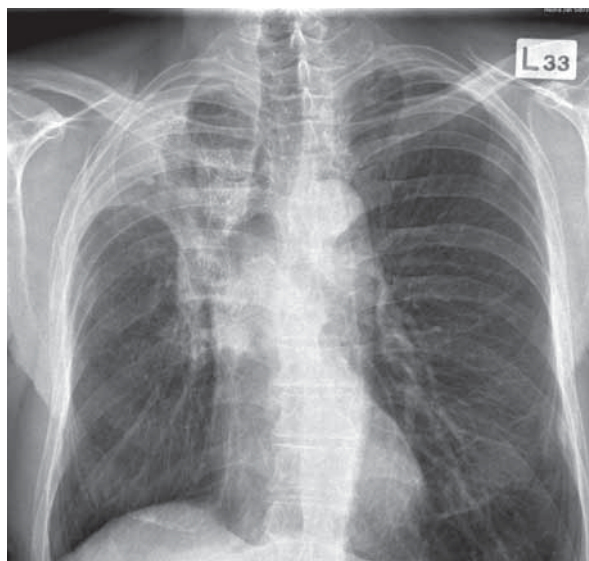
e-ISSN 2450–0507

Chory 62-letni, z wywiadem wieloletniego palenia tytoniu (palił paczkę dziennie przez 25 lat, od 10 lat nie palił) został skierowany w celu diagnostyki i leczenia z powodu narastającej duszności wysiłkowej. U chorego obserwowano cechy narastającego zespołu żyły głównej górnej. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej uwidoczniono guz szczytu płuca prawego

(ryc. 1). W badaniu tomografii komputerowej (TK) potwierdzono obecność zmiany uciskającej struktury śródpiersia (w tym żyłę główną górną). W celu zmniejszenia objawów, przed podjęciem diagnostyki zabezpieczono chorego, implantując stent do zwężonej żyły głównej górnej (ryc. 2) i uzyskano zmniejszenie objawów. Przeprowadzono pilną diagnostykę zmiany rozrostowej. W styczniu 2019 roku na drodze bron-

choskopii z ultrasonografią (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) rozpoznano raka gruczołowego. Wyniki badań molekularnych nie wykazały wówczas zaburzeń umożliwiających leczenie celowane. Wykluczono zaburzenia w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS-1*, a 10% komórek nowotworowych wykazało ekspresję ligandu receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand type 1*). W 2019 roku nie było możliwości włączenia chorego do leczenia skojarzonego pembrolizumabem i lekami cytotoksycznymi z powodu braku refundacji. Chory otrzymał chemioterapię w schemacie (cisplatyna i pemetreksed). Po 2. cyklu stwierdzono odpowiedź na leczenie, ale w ocenie po

4. cyklu chemioterapii nastąpiła progresja w obrębie zmian w klatce piersiowej. Dodatkowo chory zgłosił podwójne widzenie. W wykonanym badaniu magnetycznego rezonansu (MR, *magnetic resonance*) wykryto patologiczną zmianę w obrębie prawego oczodołu. Chory został zakwalifikowany do radioterapii (30 Gy) zmiany w oczodole. Po przeprowadzeniu radioterapii we wrześniu 2019 roku rozpoczęto drugą linię leczenia systemowego — chory otrzymał immunoterapię. Po 10 miesiącach skutecznego leczenia atezolizumabem zaobserwowano progresję w płucach (ryc. 3) oraz w ośrodkowym układzie nerwowym (ryc. 4). Zlecono badanie mutacji G12C w genie *KRAS*. Po uzyskaniu potwierdzenia obecności wymienionej mutacji rozpoczęto leczenie sotorasybem, uzyskując stabilizację choroby. Chory otrzymuje leczenie od ponad roku z bardzo dobrą tolerancją. Optymalne leczenie sekwencyjne (w tym ukierunkowane molekularnie oraz miejscowe) pozwoliło uzyskać choremu długotrwałe przeżycie (ryc. 5).



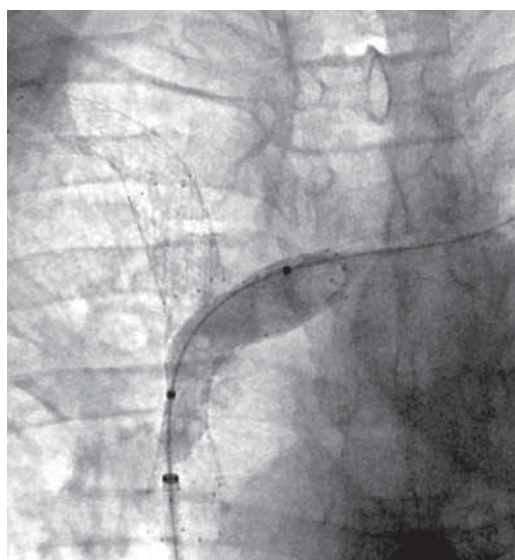
Rycina 1. Guz w szczycie płuca prawego

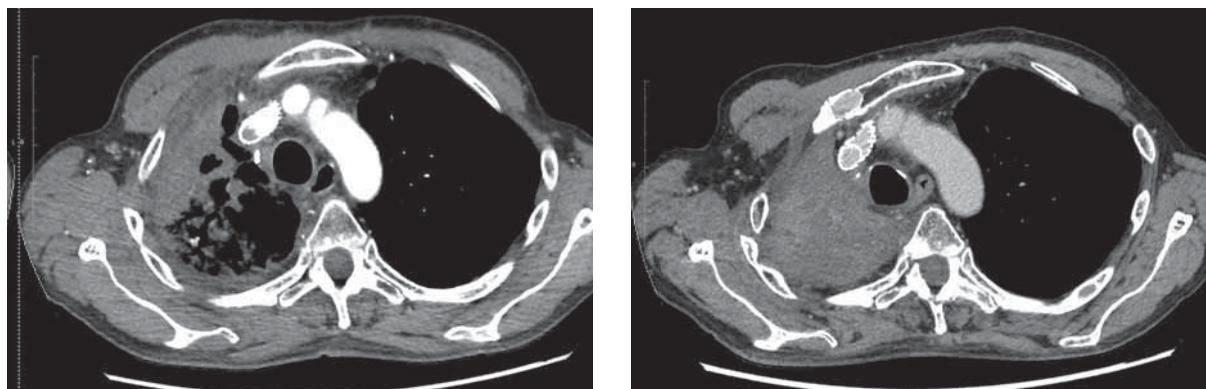
Omówienie

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w trybie przyspieszonym sotorasyb dla dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją G12C w genie *KRAS*, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną linię leczenia systemowego. Rejestrację oparto na wynikach, wieloośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania klinicznego CodeBreaK 100 (NCT03600883), do którego włączono chorych na

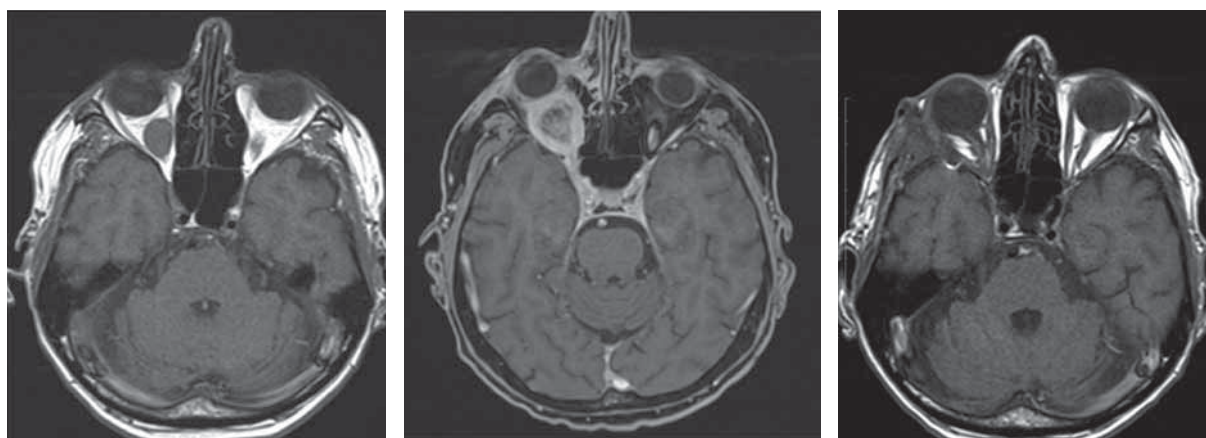


Rycina 2. Skuteczny zabieg stentowania żyły głównej górnej





Rycina 3. Progresja zmian w płucach po 10 miesiącach leczenia atezolizumabem



Rycina 4. Zmiana przerzutowa w ośrodkowym układzie nerwowym po leczeniu chirurgicznym i radioterapii i w momencie zakończenia immunoterapii

Początek leczenia	Chemioterapia	Immunoterapia	Progresja	Sotorasib
12/2018	04/2019–08/2019	09/2019–08/2020	WBRT	od 10/2020
PFS 1 — 4 miesiące; PFS 2 — 11 miesięcy; PFS 3 ~ 12 miesięcy				
OS — 36 miesięcy				
Poprawa apetytu, prawa ogólnej sprawności				
Działania niepożądane w trakcie leczenia: 1 epizod lekkich dolegliwości bólowych brzucha				

Rycina 5. Podsumowanie leczenia

miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP z mutacją G12C w genie *KRAS*. Skuteczność leku oceniano u 124 chorych, u których progresję choroby stwierdzono po przynajmniej jednej linii wcześniejszego

leczenia systemowego. Chorzy otrzymywali sotorasib w dawce 960 mg na dobę doustnie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Głównymi punktami końcowymi wyników skuteczności

były odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) zgodnie z klasyfikacją RECIST 1.1 oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*) — ORR wyniósł 36% z medianą DOR 10 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, zmęczenie, hepatotoksyczność i kaszel. Obserwowano również nieprawidłowości laboratoryjne w postaci zmniejszenia liczby limfocytów, zmniejszenia stężenia hemoglobiny oraz zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zalecana dawka sotorasybu wynosi 960 mg doustnie raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku. Jest to pierwsza zarejestrowana terapia celowana we wskazaniu dla chorych z guzami litymi z mutacją w genie *KRAS* [1].

Mutacje w genie *KRAS* występują u 20–30% chorych na raka gruczołowego, co dotyczy szczególnie u palaczy tytoniu (5% chorych niepalących także może posiadać mutacje w genie *KRAS*). Mutacje w genie *KRAS* występują częściej u mężczyzn i u chorych rasy kaukaskiej niż u kobiet i Azjatów. Mutacje w genie *KRAS* wykluczają występowanie innych nieprawidłowości genetycznych i badanie stanu genu *KRAS* może mieć pewną wartość podczas kwalifikowania do pozostałych badań genetycznych [2]. Sotorasyb jest pierwszym lekiem warunkowo

zarejestrowanym w Unii Europejskiej przeznaczonym do leczenia osób dorosłych z zaawansowanym NDRP i mutacją *KRAS* G12C, u których nastąpiła progresja po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego. W badaniach klinicznych oceniany jest również adagrasyb oraz kombinacje leków anty-*KRAS* z immunoterapią. Oceniana jest również wartość leków ukierunkowanych na mutację G12C w genie *KRAS* w pierwszej linii leczenia NDRP [3].

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021; 384(25): 2371–2381, doi: 10.1056/NEJMoa2103695, indexed in Pubmed: 34096690.
2. Krawczyk P. Amerykańskie zalecenia dotyczące badań genetycznych w kwalifikacji chorych na raka płuca do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2019; 5(3): 197–206.
3. Reck M, Carbone DP, Garassino M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol*. 2021; 32(9): 1101–1110, doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.001, indexed in Pubmed: 34089836.

Bożena Sikora-Kupis

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Długotrwała korzyść kliniczna z leczenia sekwencyjnego u chorego z przerzutowym rakiem nerki

Long lasting clinical benefit achieved with sequential therapy in patient with metastatic renal-cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Sikora-Kupis
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: bsikorakupis@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak nerkowokomórkowy stanowi około 3% wszystkich nowotworów i jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki. Podstawę radykalnego postępowania stanowi leczenie chirurgiczne, natomiast w przypadku choroby uogólnionej stosuje się wielokinazowe inhibitory oraz immunoterapię.

W pracy przedstawiono przypadek chorego na raka jasnokomórkowego nerki, u którego wykonano radykalną nefrektomię, a następnie z powodu progresji choroby pacjent został zakwalifikowany do leczenia celowanego. Dzięki leczeniu sekwencyjnemu uzyskano wieloletnią kontrolę procesu nowotworowego.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, leczenie sekwencyjne, leczenie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Renal-cell carcinoma accounts for approximately 3% of all neoplasms and it is the most common cancer of the kidney. Radical nephrectomy is essential in the management of renal-cell carcinoma, whereas multikinase inhibitors and immunotherapy are used in metastatic disease. The report describes the clinical benefit achieved in a patient who initially had nephrectomy and then was qualified for targeted therapy. Sequential therapy provided control of disease during many years.

Key words: renal-cell carcinoma, sequential therapy, molecularly targeted therapy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 141-145

Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi około 3% wszystkich nowotworów i jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki. Obejmuje różne typy RCC o specyficznych cechach histopatologicznych i molekularnych. Trzy najczęściej spotykane typy histologiczne RCC to rak jasnokomórkowy (ccRCC, *clear-cell renal-cell carcinoma*), rak brodawkowaty (pRCC, *papillary renal-cell carcinoma*), z wyróżnieniem typu I oraz II) oraz rak chromofobowy (chRCC, *chromophobe renal-cell carcinoma*) [1].

Podstawowymi metodami w rozpoznaniu raka nerki są ultrasonografia (USG) oraz tomografia komputerowa (TK). W większości przypadków do wykrycia

nowotworu nerki dochodzi przypadkowo podczas w trakcie wykonywania badania obrazowych z innych powodów [2].

Podstawą postępowania radykalnego jest leczenie chirurgiczne, które obejmuje wykonanie nefrektomii radykalnej lub tak zwanego zabiegu nerkooszczędzającego (NSS, *nephron-sparing surgery*). U około 20-30% chorych po leczeniu radykalnym dochodzi do nawrotu. Natomiast u około 20% rozpoznaje się chorobę wyjściowo uogólnioną. Najczęstszymi lokalizacjami zmian przerzutowych są płuca (75%), tkanki miękkie (30%), kości (20%), wątroba (18%) oraz ośrodkowy układ nerwowy (8%).

Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej aktywnych leków, przerzutowy rak nerkowokomórkowy (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*) staje się u znacznego

odsetka chorych chorobą przewlekłą o wieloletnim przebiegu. Standardem postępowania jest zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) [3–7] oraz leki modulujące reaktywność układu immunologicznego, którymi są inhibitory PD1/PD-L1 (*programmed death receptor 1/programmed death receptor ligand 1*). Odpowiednio prowadzone leczenie sekwencyjne pozwala na wydatną poprawę rokowania chorych na mRCC. Poniższy opis przypadku przedstawia korzyść z takiego postępowania.

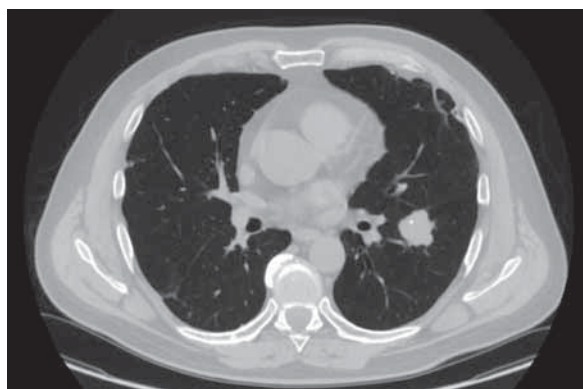
Opis przypadku

W czerwcu 2007 roku 55-letni pacjent zgłosił się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej POZ z powodu jednorazowego epizodu krwimoczu i został skierowany na badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym stwierdzono guz prawej nerki. Następnie wykonano badanie TK, którego wynik potwierdził obecność zmiany o obrazie typowym dla RCC. Chory został zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego i we wrześniu 2007 roku przeszedł zabieg radykalnej nefrektomii prawostronnej. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono ccRCC o zaawansowaniu pT2, G1, R0. Następnie chory pozostawał w obserwacji. Zgłaszał się na regularne kontrole w poradni onkologicznej.

W marcu 2009 roku badanie TK klatki piersiowej ujawniło podejrzenie progresji choroby — w segmencie 10. płuca prawego pojawił się policykliczny guz o średnicy 26 mm oraz w płacie dolnym lewym stwierdzono guzki (segment 6. — średnica 4 mm i 6 mm) (ryc. 1). W czerwcu 2009 roku zdecydowano o wykonaniu biopsji cienkoigłowej zmiany w płucu prawym. W materiale cytologicznym potwierdzono obecność komórek nowotworowych i uwzględniając dane kliniczne, potwierdzono przerzut RCC. Chorego skierowano do poradni torakochirurgicznej, gdzie został zakwalifikowany do torakotomii obustronnej w trybie dwuetapowym. We wrześniu 2009 roku wykonano torakotomię prawostronną i usunięto guzek segmentu 10. płuca prawego. W badaniu patomorfologicznym potwierdzono przerzut ccRCC. Drugi etap leczenia — wycięcie guzków płata dolnego (podopłucnowy i przywnekowy) przeprowadzono w październiku 2009 roku. W badaniu patomorfologicznym wykazano w guzku płata dolnego utkanie węzła chłonного, w guzku podopłucnowym utkania nowotworowego nie znaleziono; natomiast w guzku przywnekowym płata dolnego stwierdzono ccRCC. Chory po zabiegu został skierowany do dalszej obserwacji i kontroli w poradni onkologicznej. Regularnie wykonywano odpowiednie badania obrazowe. W lutym 2014 roku wynik kontrolnego badania TK ponownie ujawnił progresję choroby w obrębie klatki piersiowej — pojawił się nowy guzek o charakterze przerzutowym w płucu lewym (zmiana



Rycina 1. Zmiana przerzutowa w segmencie 10. płuca prawego

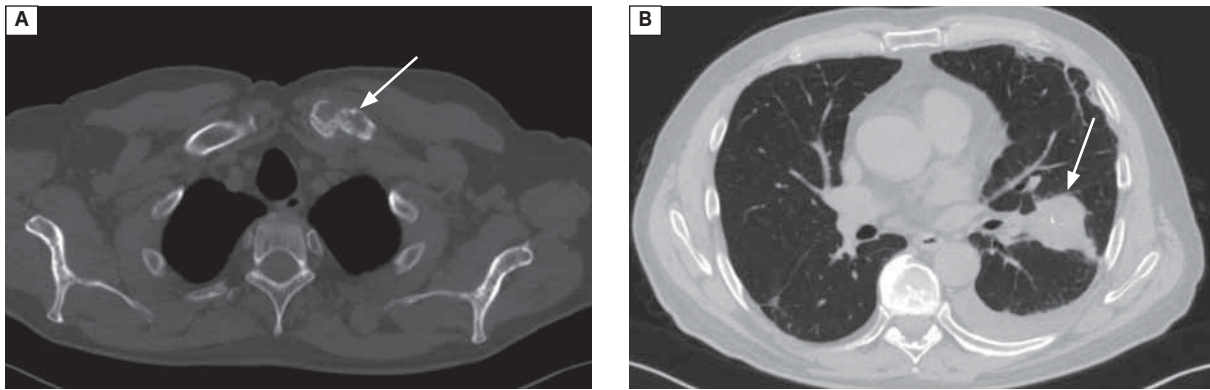


Rycina 2. Zmiana przerzutowa w płucu lewym średnicy 30 mm

o średnicy 15 mm). Chory nie wyraził zgody na leczenie chirurgiczne. U chorego nie stwierdzono obecności czynników ryzyka ocenianych w skali rokowniczej MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). W lutym 2014 roku chory został zakwalifikowany do leczenia sunitynibem w ramach programu lekowego — zastosowano standardową dawkę dobową 50 mg przez 28 dni z 14-dniową przerwą. W trakcie leczenia pojawiały się zmiany o typie zapalenia błon śluzowych w 1. stopniu (G, *grade*) nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), zmiany skórne o charakterze zespołu ręka-stopą G2 oraz neutropenia G2. Dodatkowo w trakcie leczenia rozpoznano niedoczynność tarczycy i zastosowano lewotyroksynę. Przez cały okres leczenia utrzymywała się stabilizacja choroby według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

W maju 2017 roku stwierdzono progresję choroby w TK (podwojenie wymiarów guzka w płucu lewym — ryc. 2) i zakończono leczenie sunitynibem.

Wówczas w ramach leczenia 2. linii dostępne były aksytynib oraz ewerolimus. Chory w maju 2017 roku rozpoczął leczenie aksytynibem w dawce 5 mg 2 razy dziennie. Po 10. cyklu leczenia w badaniach laborato-



Rycina 3. Nowe ognisko przerzutowe w lewym obojczyku, wzrost wielkości guza meta w płucu lewym, płyn w lewej jamie opłucnowej

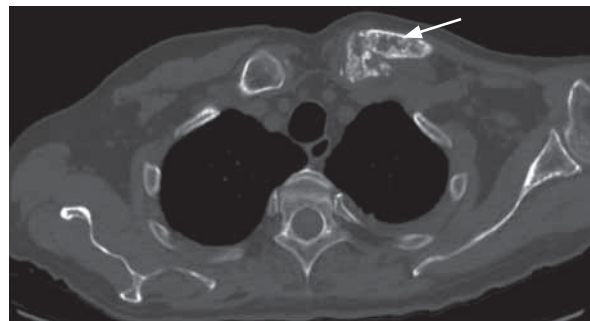
ryjnych wystąpił bezobjawowy wzrost stężenia bilirubiny (w stopniu G2) i chory wymagał tygodniowej przerwy w leczeniu aksytynibem. Zastosowanie krótkotrwałej przerwy było wystarczające do normalizacji stężenia bilirubiny. W trakcie kolejnych cykli leczenia okresowo obserwowano izolowany wzrost stężenia bilirubiny.

We wrześniu 2019 roku stwierdzono oligoprogresję w postaci wzrostu wymiarów zmiany w płucu lewym. Zastosowano stereotaktyczną radioterapię na obszar guza płuca lewego i kontynuowano leczenie aksytynibem.

W listopadzie 2019 roku usunięto zmianę na skórze w okolicy mostka, a badanie patomorfologiczne ujawniło obecność *superficial spreading melanoma* (Breslow 0,95 mm, pT1b).

W grudniu 2019 roku w badaniu TK stwierdzono progresję choroby — opisano masę guzową w płucu lewym o wymiarach 37 × 39 mm oraz dodatkowo pojawiła się nowa zmiana przerzutowa w segmencie 3. płuca prawego, destrukcja przymostkowego końca obojczyka lewego z guzem miękkotkanowym, destrukcja na obwodzie lewego talerza biodrowego, zmieniona struktura kostna lityczno-blastyczna w lewej połowie kręgu L1, z odcinkowym zatarciem warstwy korowej (ryc. 3 i 4). Dodatkowo pojawiły się dolegliwości bólowe w okolicy obojczyka lewego. Stopień nasilenia bólu według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*) wynosił 4. W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) stwierdzono destrukcję z możliwym złamaniem końca mostkowego obojczyka. Chorego zakwalifikowano do napromieniania na obszar lewego obojczyka i dodatkowo włączono leczenie wspomagające kwasem zoledronowym. Z powodu progresji w badaniach obrazowych w grudniu 2019 roku zakończono leczenie aksytynibem (ryc. 3).

Według Europejskich wytycznych (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) w leczeniu 3. linii, u chorych po terapii sekwencyjnej dwoma inhibitarami wielokinazowymi, zalecany jest niwolumab lub kabozantynib (w przypadku braku dostępności wymienionych leków — ewerolimus).



Rycina 4. Destrukcja lewego obojczyka ze złamaniem

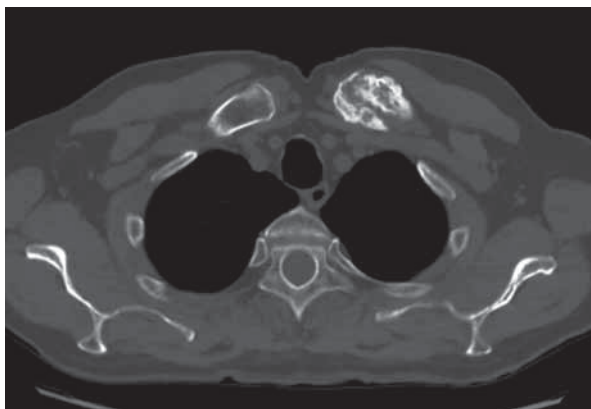
W marcu 2020 roku wystąpiono z wnioskiem RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych) w o celu finansowania terapii kabozantynibem w 3. linii leczenia. Uzyskano pozytywną zgodę i w czerwcu 2020 roku chory je rozpoczął. W związku z trwającą 6 miesięcy przerwą w przyjmowaniu leczenia wykonano w czerwcu 2020 roku — przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia — badanie TK, w którym opisano masę guzową w płucu lewym o wymiarze 52 × 45 mm z naciekaniem wnęki oraz płyn w jamie opłucnej i dalszą destrukcję lewego obojczyka ze złamaniem (ryc. 4 i 5).

Chory otrzymywał kabozantynib w dawce 60 mg dziennie. W trakcie leczenia okresowo występowała biegunka o nasileniu G1 oraz niedoczynność tarczycy w stopniu G1. Wyniki kontrolnych badań obrazowych (3 miesiące leczenia) wykazały zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych. W lipcu 2021 roku w kolejnej ocenie odpowiedzi stwierdzono stabilizację wymiarów zmiany w płucu lewym oraz ustąpienie płynu z jamy opłucnowej (ryc. 6 i 7).

Chory kontynuuje leczenie i pozostaje w dobrym stanie ogólnym, a toksyczność leczenia jest akceptowalna. Obecnie mija 12 lat od chwili pierwotnego rozpoznania.



Rycina 5. Wzrost wielkości guza w lewym płucu, wzrost ilości płynu w lewej jamie opłucnowej



Rycina 6. Stabilny obraz lewego obojczyka, częściowe wygojenie złamania



Rycina 7. Stabilna wielkość guza w płucu lewym, ustąpienie płynu z jamy opłucnowej

Omówienie

W leczeniu chorych na RCC dostępnych jest coraz więcej opcji terapeutycznych. Stosuje się leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), inhibitory kinazy

serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) oraz immunoterapia. Dodatkowo w 1. linii leczenia stosowane są skojarzenia dwóch leków. Niewątpliwie istotne znaczenie w maksymalizacji efektu terapeutycznego ma wybór optymalnej strategii leczenia sekwencyjnego w zależności od czynników klinicznych, którymi są dynamika choroby i charakterystyka progresji oraz choroby współistniejące.

Mimo znacznych korzyści z zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w pierwszej linii, u niemal wszystkich chorych dochodzi do progresji choroby. U chorych z grupy o korzystnym rokowaniu lub pośrednim według MSKCC mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosi 8–11 miesięcy [3, 4]. Większość chorych pozostaje w dobrym stanie ogólnym, co pozwala na leczenie kolejnej linii.

Skuteczność aksytynibu w 2. linii leczenia oceniono w badaniu AXIS [6]. Stwierdzono wydłużenie PFS w porównaniu z leczeniem sorafenibem (aksytynib 6,7 mies. vs. sorafenib 4,7 mies.; zmniejszenie ryzyka o 33%). Analizując wyniki badania AXIS, należy jednak pamiętać, że u ponad 30% chorych aksytynib stosowany był po wyłączeniu leczenia cytokinami.

W kolejnych latach opublikowano zmieniające praktykę kliniczną wyniki badań III fazy dotyczących leczenia po niepowodzeniu terapii ukierunkowanej na VEGFR.

W badaniu III fazy METEOR [8] kabozantynib (inhibitor wielokinazowy mający w spektrum działania nie tylko VEGFR, ale również kinazy receptorowe MET i AXL, mające udział w progresji RCC oraz oporności na leczenie antyangiogenne) porównano z ewerolimusem. Mediana PFS wyniosła 7,4 miesiąca w grupie chorych otrzymujących kabozantynib oraz 3,8 miesiąca w grupie z ewerolumusem (zmniejszenie ryzyka o 42%, $p < 0,0001$).

Zastosowanie kabozantynibu wiązało się również z wydłużeniem mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) o około 5 miesięcy (kabozantynib 21,4 mies. vs. ewerolimus 16,5 mies.; zmniejszenie ryzyka 34%, $p = 0,0003$). Należy podkreślić również znacznie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych w przypadku leczenia kabozantynibem, co ma kardynalne znaczenie w przypadku chorych objawowych z dużą masą nowotworu. W badaniu METEOR 29% chorych otrzymało wcześniej co najmniej 2 linie leczenia systemowego.

W badaniu CheckMate-025 [9] u chorych z mRCC po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia antyangiogennego, porównano niwolumab z ewerolimusem. Mediana OS wyniosła 25 miesięcy dla niwolumabu i 19,6 miesiąca dla ewerolimusu (zmniejszenie ryzyka o 27%; $p = 0,002$). Nie stwierdzono znamienych różnic w PFS. Odsetek odpowiedzi obiektywnych był wyższy w grupie otrzymującej niwolumab, jednocześnie w grupie otrzymującej immunoterapię stwierdzono wyższy odsetek progresji jako najlepszej odpowiedzi, o czym

również powinno się pamiętać wybierając leczenie u chorych z istotnymi objawami klinicznymi w przebiegu RCC.

Niezwyczajnie istotnym elementem efektywnego leczenia chorych na RCC jest optymalna sekwencja zastosowanego leczenia. Wybór metody leczenia kolejnych linii powinien podyktowany być szeregiem czynników i rozpatrywany indywidualnie u każdego chorego. U przedstawionego chorego zastosowano 3 linie leczenia ukierunkowanego na VEGFR, co pozwoliło na długotrwałą kontrolę choroby przy zachowanej bardzo dobrej jakości życia.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016; 70(1): 93–105, doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029, indexed in Pubmed: 26935559.
2. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*. 2004; 172(3): 863–866, doi: 10.1097/01.ju.0000136315.80057.99, indexed in Pubmed: 15310984.
3. Rini BI, Hutson TE, Figlin RA, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124, doi: 10.1056/NEJMoa065044, indexed in Pubmed: 17215529.
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–1068, doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764, indexed in Pubmed: 20100962.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 125–134, doi: 10.1056/NEJMoa060655, indexed in Pubmed: 17215530.
6. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1931–1939, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9, indexed in Pubmed: 22056247.
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 917–927, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3, indexed in Pubmed: 27279544.
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 917–927, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3, indexed in Pubmed: 27279544.
9. Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: 10.1056/nejmoa1510665.

Katarzyna Śmiałek-Kania¹ , Ewa Anna Kosakowska¹, Bogumiła Orzechowska-Buczek¹,
Tadeusz Pieńkowski^{1, 2}

¹Klinika Onkologii i Radioterapii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

²Klinika Onkologii i Chorób Piersi, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Pierwotny rak płaskonabłonkowy odbytnicy

Squamous cell carcinoma of rectum

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Śmiałek-Kania
Klinika Onkologii i Radioterapii,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Spraw Wewnętrznych i Administracji
w Warszawie
e-mail: drkatarzynasmialekkania@gmail.com

STRESZCZENIE

Pierwotny rak płaskonabłonkowy odbytnicy to najrzadsza odmiana raka jelita grubego. Autorzy prezentują przypadek 62-letniej pacjentki, u której rozpoznano ten nowotwór w miejscowo zaawansowanym zaawansowaniu cT3N0M0. Chora otrzymała pierwotnie radykalne leczenie. Z powodu progresji choroby pod postacią wznowy miejscowej oraz wystąpienia zmian o charakterze meta w obrębie płuc, pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii. Następnie, z uwagi na niepowodzenie zaproponowanego leczenia systemowego, zastosowano immunoterapię z udziałem niwolumabu. Leczeniem tym uzyskano częściową remisję zmian nowotworowych, która utrzymuje się od 51 tygodni. Chora jest nadal leczona, tolerancja terapii jest dobra.

W artykule prezentowane są aktualne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące tego rzadkiego nowotworu.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy odbytnicy, radiochemioterapia, immunoterapia, rak jelita grubego

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of rectum is the rarest type of colon cancer. The authors present the case of a 62-year-old patient with this malignancy with clinical stage cT3N0M0. The patient underwent definite chemoradiotherapy. Due to disease progression as local relapse and lungs metastases patient received chemotherapy. After first line of systemic treatment failure patient was qualified to immunotherapy with nivolumab. The patient remains alive in 51 weeks, healthy, and in partial remission in following CT scans.

In this article current recommendations for diagnostic procedures and treatment options are presented.

Key words: squamous rectal cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy, colon cancer

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 2: 146–148

Wstęp

Nowotwory złośliwe jelita grubego to trzeci u mężczyzn, a drugi u kobiet, najczęściej występujący nowotwór. Nowotwory złośliwe odbytnicy stanowią około 35% wszystkich nowotworów złośliwych jelita grubego. Pod względem histopatologicznym w 90% przypadków rozpoznaje się raka gruczołowego (ADCs, *adenocarcinomas*), w 9% stawiane jest rozpoznanie raka neuroendokrynnego, rakowiaka, chłoniaka, GIST, mięsaka gładkomuskułowego. Pierwotny rak płaskonabłonkowy (rSCC) w tej okolicy jest wybitnie rzadkim nowotworem i stanowi

około 0,3% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych odbytnicy. Do roku 2017 w literaturze opisano łącznie jedynie 142 przypadki płaskonabłonkowego raka odbytnicy. Raki kanału i brzegu odbytu to odrębne jednostki chorobowe, występują rzadko — stanowią 1–2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego [1, 2].

Do rozpoznania raka płaskonabłonkowego odbytnicy służą Kryteria Williamsa:

1. wykluczenie pierwotnego raka płaskonabłonkowego SCC w innej lokalizacji;
2. nieobecność przetoki płaskonabłonkowej z guza pierwotnego w jelicie;

3. wykluczenie ogniska pierwotnego w kanale odbytu — tzw. naciekanie przez ciągłość;
4. histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania utkania płaskonabłonkowego — p63 +.

Do rozpoznania wymagane jest spełnienie łączne wszystkich 4 kryteriów [3, 4].

Opis przypadku

Prezentujemy przypadek 62-letniej chorej na raka płaskonabłonkowego odbytnicy. Pacjentka była diagnozowana z powodu zaburzeń rytmu wypróżnień oraz okresowego krwawienia z odbytu od listopada 2019 roku. W badaniu *per rectum* w zasięgu palca stwierdzono łatwo krwawiący, twardy guz. W dniu 30 stycznia 2020 roku wykonano kolonoskopię, w której uwidocznił guz odbytnicy w odległości 5 cm od górnego brzegu zwieraczy, o długości 8 cm i obejmujący 3/4 obwodu jelita grubego. W pozostałych odcinkach jelita grubego nie stwierdzono patologii w badaniu endoskopowym. W pobranych wycinkach stwierdzono nacieki raka płaskonabłonkowego odbytnicy. Wynik histopatologiczny budził wątpliwości kliniczne. Podczas konsultacji patomorfologicznej potwierdzono immunohistochemicznie rozpoznanie raka płaskonabłonkowego odbytnicy — dodatnie barwienie immunohistochemiczne na obecność białka regulatorowego nabłonkowych komórek macierzystych p63.

Celem oceny stopnia zaawansowania klinicznego w dniu 25 lutego 2020 roku wykonano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy, w którym nie opisano zmian wtórnych w obrębie węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Pacjentka posiadała aktualne badanie rentgenowskie klatki piersiowej (grudzień 2019) — postawiono diagnozę raka płaskonabłonkowego odbytnicy w stopniu zaawansowania cT3N0M0. Pacjentka obciążona HCV (wyleczona, pod opieką poradni chorób zakaźnych, test HIV ujemny).

Pacjentkę zakwalifikowano do radykalnej radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią. W dniach 16 marca–20 kwietnia 2020 roku chora otrzymała radioterapię w dawce całkowitej 54,6 Gy: I etap — 30,6 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8 Gy na obszar guza odbytnicy z objęciem regionalnych węzłów chłonnych, oraz II etap — 24 Gy w dawkach frakcyjnych 2 Gy jako boost na obszar guza odbytnicy. W trakcie radioterapii podano 2 cykle chemioterapii PF; w pierwszym oraz ostatnim tygodniu radioterapii (cisplatyna 40 mg/m² D1, fluorouracyl 1000 mg/m² — D1-4-wlew czterodobowy). Ten rodzaj leczenia zastosowano ze względu na brak dostępnej w warunkach polskich mitomycyny. Tolerancja leczenia była dobra, pacjentka otrzymała wszystkie z zaplanowanych frakcji radioterapii oraz nie wymagała redukcji dawek cytostatyków.

W wyniku zastosowanej terapii uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie — w dniu 28 lipca 2020 roku

wykonano badanie sigmoidoskopii z biopsją, w którym opisano bliznę ponowotworową na głębokości 6 cm. W materiale histopatologicznym z dnia 3 sierpnia 2020 roku stwierdzono fragmenty błony śluzowej jelita grubego bez cech dysplazji i bez obecności nowotworu złośliwego.

Pacjentka pozostawała pod obserwacją onkologiczną. We wrześniu 2020 roku u pacjentki pojawił się suchy, nieustępujący po leczeniu objawowym kaszel. W wykonanej 11 września 2020 roku tomografii komputerowej potwierdzono zmiany o charakterze przerzutów w mięszu obu płuc — progresja choroby według RECIST 1.1. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia systemowego I linii — chemioterapii według schematu mPF (DDP 40 mg/m² D1, FU 1000 mg/m² D1-2 q 14 dni). Od 22 września do 16 listopada 2020 roku otrzymała łącznie 6 cykli. Terapię przeprowadzono zgodnie z planem o czasie z dobrą tolerancją leczenia. W kontrolnej tomografii komputerowej wykonanej 17 grudnia 2020 roku opisano progresję choroby w obrębie mięszu płuc oraz wznowę miejscową w odbytnicy — liczne zmiany wtórne w segmencie 1. i 2. płuca lewego o średnicy 47 mm oraz 15 mm, w segmencie 5. płuca prawego o średnicy 55 mm, patologiczne węzły chłonne śródpiersia o wymiarze do 28 mm w osi krótkiej oraz nacieki w odbytnicy o średnicy 15 mm, zatem zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 nastąpiła progresja choroby (PD). W badaniu *per rectum* ponownie wyczuwalny był guz odbytnicy, niekrwawiący przy dotyku.

Pacjentka nie wyraziła zgody na chemioterapię II linii według schematu KP (karboplatyna, paklitaksel). Na podstawie badania II fazy CheckMate 142 pacjentkę zakwalifikowano do leczenia systemowego II linii — immunoterapia niwolumabem (240 mg q14 dni). Leczenie to jest rekomendowane przez NCCN (wersja 2.2021, opublikowana 10 września 2021 roku, dotycząca leczenia uogólnionego raka jelita grubego). Otrzymała zgodę Ministerstwa Zdrowia na terapię w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Leczenie rozpoczęto w dniu 23 lutego 2021 roku i jest ono kontynuowane do chwili obecnej (ostatnie podanie leku 8 lutego 2022 r.). Dotychczas podano 25 kursów z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną oraz radiologiczną (w aktualnej tomografii komputerowej z dnia 21 stycznia 2022 roku utrzymuje się częściowa odpowiedź na leczenie systemowe — dla porównania zmiany przerzutowe w segmencie 1. i 2. płuca lewego PL o średnicy 19 mm vs. 47 mm, w segmencie 5. płuca prawego PP o średnicy 23 vs. 55 mm, obecnie węzły chłonne śródpiersia niepowiększone, nacieki w odbytnicy stabilny — 13 mm. Odpowiedź na leczenie spełnia kryteria częściowej remisji według RECIST 1.1). Leczenie jest dobrze tolerowane, przejściowo wystąpiła toksyczność endokrynologiczna — niedoczynność tarczycy w stopniu 1 według CTCEA — pacjentka otrzymuje leczenie substytucyjne lewotyrokosyną w dawce 50 µg na dobę.

Dyskusja

Pierwotny rak płaskonabłonkowy odbytnicy to najrzadszy rodzaj złośliwych nowotworów odbytnicy. Pierwszy taki przypadek został opisany w literaturze w 1919 roku przez Schmidtmanna. Szacunkowa zapadalność w 2007 roku wynosiła 3,5 na 1 milion. Etiologia jest niejasna — pod uwagę bierze się udział kilku czynników: palenie tytoniu, narażenie na promieniowanie jonizujące, złośliwą transformację występującą ektopowo tkanki embrionalnej oraz przewlekły stan zapalny — infekcję HPV, HIV.

Na podstawie analizy Guerra wszystkich opisanych w literaturze 142 pacjentów z rSCC, średni wiek zachorowania wynosi 63 lata, dominuje płeć żeńska (57,4%). Choroba jest również częściej diagnozowana we wczesnym stadium (CS I/II — 52,8%, CS III — 29,3, CS IV — 17,9%).

Rokowanie jest wyraźnie gorsze w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego w porównaniu do raka gruczołowego odbytnicy — 5-letni czas całkowitego przeżycia 48,9% w porównaniu z 62,1% dla choroby przerzutowej. Dysproporcje są jeszcze bardziej widoczne w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej — 5-letni czas całkowitego przeżycia 73,7% w porównaniu do 91,8% [5].

7 czerwca 2021 roku Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) opublikowało konsensus dotyczący raka płaskonabłonkowego odbytnicy.

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opierają się na połączeniu wytycznych leczenia raka gruczołowego odbytnicy oraz raka płaskonabłonkowego odbytu.

W chorobie miejscowo zaawansowanej postępowaniem z wyboru jest radykalna radiochemioterapia, składająca się z 28 frakcji do dawki łącznej 50,4 Gy z jednoczasową chemioterapią fluorouracylem oraz mitomycyną [6]. Guerr w swoim opracowaniu wykazał wyższość radiochemioterapii nad leczeniem operacyjnym (poprawa czasu całkowitego przeżycia z 51 miesięcy do 135 miesięcy) [7]. W dużej retrospektywnej analizie (dane *National Cancer Database*) opisano brak poprawy czasu całkowitego przeżycia pacjentów leczonych terapią trójetapową (*trimodality*) radiochemioterapią z następowym leczeniem operacyjnym [8].

W odniesieniu do choroby przerzutowej brak jest retrospektywnych danych dotyczących wyboru optymalnego schematu chemioterapii. Przez analogię do raka płaskonabłonkowego kanału odbytu można rozważyć w pierwszej linii leczenia chemioterapię opartą na fluorouracylu oraz cisplatynie lub połączeniu karboplatyny z paklitakselem.

Przez analogię w leczeniu raków płaskonabłonkowych innych lokalizacji po niepowodzeniu terapii 1 linii można rozważyć zastosowanie immunoterapii

— niwolumabu lub pembrolizumabu z uwagi na wysoką immunogenność tych nowotworów związaną głównie z ekspozycją na czynniki karcynogenne. Wymaga to jednak doprecyzowania w prospektywnych badaniach klinicznych. W literaturze dotychczas opisano 1 przypadek 59-letniego pacjenta z rakiem płaskonabłonkowym zagięcia esiczo-odbytniczego skutecznie leczonego połączeniem chemioterapii kapecytabiną z immunoterapią sintilimabem (PFS 7 miesięcy) [9].

Podsumowanie

Ze względu na wybitnie rzadkie występowanie pierwotnego raka płaskonabłonkowego odbytnicy dane dotyczące optymalnego sposobu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego są ograniczone. Z uwagi na utkanie histopatologiczne i podobieństwo do nowotworów kanału odbytu w postaci miejscowo zaawansowanej można rekomendować stosowanie radiochemioterapii. W przypadku choroby przerzutowej i niepowodzeniu chemioterapii, zastosowanie immunoterapii może zapewnić długotrwałą kontrolę choroby. Wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Astaras C, Bornand A, Koessler T. Squamous rectal carcinoma: a rare malignancy, literature review and management recommendations. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100180, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100180.
2. Dyson T, Draganov PV. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(35): 4380–4386, doi: 10.3748/wjg.15.4380, indexed in Pubmed: 19764088.
3. Chiu MS, Verma V, Bennion NR, et al. Comparison of outcomes between rectal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5(12): 3394–3402, doi: 10.1002/cam4.927, indexed in Pubmed: 27781400.
4. Williams GT, Blackshaw AJ, Morson BC. Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J Pathol*. 1979; 129(3): 139–147, doi: 10.1002/path.1711290306, indexed in Pubmed: 529012.
5. Song EJ, Jacobs CD, Palta M, et al. Evaluating treatment protocols for rectal squamous cell carcinomas: the Duke experience and literature. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11(2): 242–249, doi: 10.21037/jgo.2018.11.02, indexed in Pubmed: 32399265.
6. Sturgeon JD, Crane CH, Krishnan S, et al. Definite chemoradiation for squamous cell carcinoma of rectum. *Am J Clin Oncol*. 2017; 40(2): 163–166, doi: 10.1097/COC.000000000000126, indexed in Pubmed: 25222072.
7. Guerra GR, Kong CH, Warriar SK, et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8(3): 252–265, doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.252, indexed in Pubmed: 27022453.
8. Dutta SW, Alonso CE, Waddle MR, et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: practice trends and patient survival. *Cancer Med*. 2018; 7(12): 6093–6103, doi: 10.1002/cam4.1893, indexed in Pubmed: 30457223.
9. He Y, Wang L, Li X, et al. Rectosigmoid-Junction Squamous Cell Carcinoma With pMMR/MSS Achieved a Partial Response Following PD-1 Blockade Combined With Chemotherapy: A Case Report. *Front Oncol*. 2021; 11: 596342, doi: 10.3389/fonc.2021.596342, indexed in Pubmed: 34113555.

Kisqali
Rybycyklib

Postać, skład Tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera bursztynian rybycyklibu, odpowiadający 200 mg rybycyklibu. Substancje pomocnicze o známym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 0,344 mg lécytiny sojowej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz ChPL. **Wskazania** Lek Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. U kobiet w okresie przed- lub okolo menopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH). **Dawkowanie** Leczenie lekiem Kisqali powinien rozpocząć lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. **Dawkowanie** Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybycyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Lek Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg. Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy lek Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrance, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Leczenie kobiet w wieku przed- i okolo menopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z lekiem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną. Lek Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze. **Modyfikacje dawkowania** Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania działaniami niepożądanymi (AR) może wymagać czasowego wstrzymania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania leku Kisqali. Jeżeli wymagane jest zmniejszenie dawki, w Tabeli 1 podano wytyczne dotyczące zalecanego zmniejszenia dawki.

Tabela 1 Wytyczne dotyczące zalecaney modyfikacji dawkowania

	Kisqali	
	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg*/dobę	1

* Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki do wielkości poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać.

Tabela 2, 3, 4, 5 i 6 podsumowują zalecenia wstrzymania stosowania produktu, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku Kisqali w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Plan leczenia dla każdego pacjenta powinien opierać się na ocenie klinicznej lekarza prowadzącego i uwzględniać indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać badanie morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2 Modyfikacja dawki i postępowanie – Neutropenia

	Stopień 1 lub 2* (ANC 1000/mm ³ – ≤DGN)	Stopień 3* (ANC 500 - <1000/mm ³)	Stopień 3* gorączka neutropeniczna**	Stopień 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Wstrzymanie podawania produktu do powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali od takiej samej dawki. Jeżeli toksyczność w stopniu 3 nawraca: wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia ≤2, następnie wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania leku do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.	Wstrzymanie podawania produktu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Wznowienie podawania leku Kisqali i zmniejszenie dawki o 1 poziom.

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Neutropenia stopnia 3 z jednorazowym wystąpieniem gorączki wyższej niż 38,3°C (lub powyżej 38°C przez ponad jedną godzinę i (lub) współwystępujące zakażenie)
ANC = bezwzględna liczba neutrofiliów; DGN = dolna granica normy

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia testy czynnościowe wątroby powinny być wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Częstszą kontrolę zaleca się w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w stopniu 2 lub wyższym.

Tabela 3 Modyfikacja dawki i postępowanie – Toksyczne działania na wątrobę i drogi żółciowe

	Stopień 1* (>GGN – 3 x GGN)	Stopień 2* (>3 do 5 x GGN)	Stopień 3* (>5 do 20 x GGN)	Stopień 4* (>20 x GGN)
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AIAT w porównaniu z pomiarem wyjściowym**, bez wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej 2 x powyżej GGN	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.	Stan wyjściowy w stopniu < 2: Wstrzymanie leczenia do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie podawania leku Kisqali na tym samym poziomie dawkowania. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 2, należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. Stan wyjściowy w stopniu = 2: Bez wstrzymywania leczenia.	Wstrzymanie podawania leku Kisqali do czasu powrotu do stopnia wyjściowego lub niższego, a następnie wznowienie leczenia od kolejnego niższego poziomu dawki. W przypadku nawrotu toksyczności stopnia 3 należy przerwać stosowanie leku Kisqali.	Zakończenie podawania leku Kisqali.
Połączenie wzrostu aktywności AspAT i (lub) AIAT wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej, przy braku zastojów żółci	Jeżeli u pacjenta wystąpi jednocześnie wzrost aktywności AspAT i (lub) AIAT >3 x GGN wraz ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2 x GGN bez względu na pomiar wyjściowy, należy zakończyć leczenie lekiem Kisqali.			

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Stan wyjściowy = przed rozpoczęciem leczenia
GGN = górna granica normy

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali. Po rozpoczęciu leczenia EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG.

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie – wydłużenie odstępu QT

Zapisy EKG z QTcF >480 ms	1. Podawanie produktu należy wstrzymać. 2. Jeżeli wydłużenie odstępu QTcF zmniejszy się do <481 ms, należy wznowić leczenie od kolejnego niższego poziomu dawki. 3. Jeżeli odstęp QTcF ponownie wydłuży się do ≥481 ms, należy wstrzymać podawanie produktu do czasu, gdy QTcF zmniejszy się do <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki.
Zapisy EKG z QTcF >500 ms	Jeżeli odstęp QTcF jest dłuższy niż 500 ms, należy wstrzymać podawanie leku Kisqali do czasu, gdy QTcF wyniesie <481 ms, a następnie należy wznowić podawanie leku Kisqali od kolejnego niższego poziomu dawki. Jeżeli nastąpi wydłużenie QTcF do wielkości powyżej 500 ms lub zmiana o więcej niż 60 ms względem zapisu wyjściowego, w połączeniu z częstoskurczem typu <i>torsade de pointes</i> lub wielokrotnym częstoskurczem komorowym lub przedmiotowymi/podmiotowymi objawami poważnej arytmii, należy na stałe zaprzestać stosowania leku Kisqali.

Tabela 5 Modyfikacja dawki i postępowanie – Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

	Stopień 1.* (bezobjawowe)	Stopień 2.* (objawowe)	Stopień 3. lub 4.* (ciężkie)
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Przerwanie stosowania leku do czasu powrotu do stopnia ≤1., następnie wznowienie podawania leku Kisqali w dawce niższej o jeden poziom**.	Zakończenie podawania leku Kisqali.

* Stopnie nasilenia określone według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)
** Rozważając wznowienie leczenia lekiem Kisqali należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 6 Modyfikacja dawki i postępowanie – Inne działania toksyczne*

Inne działania toksyczne	Stopień 1 lub 2**	Stopień 3**	Stopień 4**
	Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Należy rozpocząć właściwe leczenie i kontrolować stan pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Wstrzymanie podawania do czasu powrotu do stopnia 1 lub niższego, a następnie wznowienie podawania leku Kisqali od takiej samej dawki. W przypadku nawrotu działań toksycznych stopnia 3 należy wznowić leczenie lekiem Kisqali w dawce z kolejnego niższego poziomu.	Zakończenie podawania leku Kisqali.

* Poza neutropenią, toksycznością dla wątroby, wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc.
** Stopniowanie według CTCAE wersja 4.03 (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych)

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i inne istotne informacje o bezpieczeństwie w przypadku wystąpienia toksyczności, patrz ChPL jednocześnie stosowanego inhibitora aromatazy, fulwestrantu lub agonisty LHRH. **Modyfikacja dawki w związku ze stosowaniem leku Kisqali z silnymi inhibitorami CYP3A4** Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz rozważać równoczesne stosowanie alternatywnych produktów leczniczych o mniejszym potencjale hamującym CYP3A4. Jeżeli stan pacjenta wymaga podania silnego inhibitora CYP3A4 równocześnie z rybycyklibem, dawkę leku Kisqali należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 400 mg rybycyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę należy dodatkowo zmniejszyć do 200 mg. U pacjentów, którym zmniejszono dawkę do 200 mg rybycyklibu na dobę, i u których rozpoczęcie jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, leczenie lekiem Kisqali należy przerwać. Z powodu zmienności międzyosobniczej zalecane dostosowanie dawki może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów i w związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta pod kątem objawów toksyczności. Gdy stosowanie silnego inhibitora zostanie przerwane, dawkę leku Kisqali należy zmienić na dawkę stosowaną przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, po upływie przynajmniej 5-krotności okresu półtrwania silnego inhibitora CYP3A4. **Szczególne populacje pacjentów** **Zaburzenia czynności nerek** Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg. Nie badano leku Kisqali u pacjentów z rakiem piersi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh) i ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona (mniej niż dwukrotnie) ekspozycja na rybycyklib i zaleca się podawanie leku Kisqali w dawce początkowej 400 mg raz na dobę. **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Kisqali u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia. Dane nie są dostępne. **Pacjenci w podeszłym wieku** Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane. **Sposób podawania** Lek Kisqali należy przyjmować doustnie raz na dobę z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich ssać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletki, która jest polamana, pęknięta lub naruszona w inny sposób. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Środki ostrożności/Ostrzeżenia** **Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych.** Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybycyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych. **Neutropenia** W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia lekiem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Kisqali, zgodnie

z informacjami zawartymi w Tabeli 2. **Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych.** Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby. W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może być konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 3. Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3 lub wyższej. **Wydłużenie odstępu QT** W badaniu E2301 [MONALEESA-7], wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie lekiem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych. Właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisqali i podczas leczenia lekiem Kisqali. Należy unikać stosowania leku Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów:

- z zespołem długiego QT;
- z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią;
- z zaburzeniami stężenia elektrolitów.

Należy unikać stosowania leku Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF. Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę. Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może być konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia lekiem Kisqali, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4. **Cieężkie reakcje skórne** Zgłaszano występowanie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) podczas leczenia lekiem Kisqali. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ciężkie reakcje skórne (np. postępująca rozległa wysypka skórna często z obcdą) pęcherzy lub zmian na błonie śluzowej), należy natychmiast przerwać stosowanie leku Kisqali. **Śródmiaższowa choroba płuc/zapalenie płuc** Po zastosowaniu inhibitorów leku Kisqali zgłaszano występowanie śródmiaższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. Należy sprawdzać czy u pacjentów występują objawy płucne wskazujące na ILD/zapalenie płuc, do których może należeć niedotlenienie narządów i tkanek, kaszel oraz duszność i należy dokonać modyfikacji dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5. Biorąc pod uwagę nasilenie śródmiaższowej choroby płuc/zapalenia płuc, które mogą prowadzić do zgonu, może być konieczność przerwania podawania leku Kisqali, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacją podaną w Tabeli 5. **Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi** Jako inhibitor białek transportowych w nerkach, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz białka ekstruzji wielolekowej 1 (MATE1), które uczestniczą w aktywnym wydalaniu kreatyniny z proksymalnych kanalików nerkowych, rybocyklilb może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia zaleca się wykonanie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek. **Substraty CYP3A4** Rybocyklilb jest silnym inhibitorem CYP3A4 w dawce 600 mg i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 w dawce 400 mg. Dlatego rybocyklilb może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem CYP3A4, o co może skutkować zwiększeniem stężenia substratów CYP3A4 w surowicy. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania drażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym oraz zapoznanie się z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 podanymi w ChPL drugiego produktu. **Zaburzenia czynności nerek** Szacuje się, że zalecana dawka początkowa 200 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powoduje około 45% mniejszą ekspozycję w porównaniu ze standardową dawką początkową u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie badano skuteczności tej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prowadząc bardzo dokładną kontrolę stanu pacjenta pod kątem działań toksycznych. **Kobiety w wieku rozrodczym** Kobiętom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku Kisqali i przez co najmniej 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki. **Lecytyna sojowa** Lek Kisqali zawiera lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować leku Kisqali. **Działania niepożądane** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse reactions*, ARs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, zakażenia, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, leukopenia, wymioty, ból głowy, zaparcie, kaszel, wysypka, ból płców, niedokrwistość i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby. Najczęściej występującymi ARs w stopniu 3/4 (zgłaszanymi z częstością $\geq 2\%$) w danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, zakażenia, ból płców, niedokrwistość, uczucie zmęczenia, hipofosfatemia i wymioty. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 39,5% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego oraz trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 8,7% pacjentów otrzymujących lek Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy. **Wykaz działań niepożądanych** Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa leku Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali lek Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAI i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego lub rozlanego raka piersi. Dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek w danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 19,2 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy. Działania niepożądane występujące w trzech badaniach klinicznych III fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często: zakażenia¹, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha², zapalenie jamy ustnej, niestrawność, świąd, ból płców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, osłabienie, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby³

Często: małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, śródmiaższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc⁴, zaburzenia smaku, hepatotoksyczność⁵, suchość skóry, rumień, bielactwo nabyte, ból jamy ustnej i gardła, suchość jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

Nieznaną: toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)⁶

¹ Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

² Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%).

³ Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

⁴ Hepatotoksyczność: cytoliza wątrobowa, uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

⁵ Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁶ Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych **Neutropenia** Neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (75,4%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3 lub 4 (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 62,0% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym w badaniach III fazy. Wśród pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2, 3 lub 4, mediana czasu do ustąpienia zdarzenia wyniosła 17 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3 lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3) wyniosła 12 dni w grupie pacjentów przyjmujących lek Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 1,7% pacjentów przyjmujących lek Kisqali w badaniach III fazy. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki. W zależności od nasilenia, postępowanie z neutropenią obejmowało kontrolowanie wyników badań laboratoryjnych, wstrzymanie podawania leku i (lub) modyfikację dawki. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,8%).

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych W badaniach klinicznych III fazy zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 27,3% i 19,6%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3 lub 4 zgłoszono w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym (odpowiednio, 13,2% i 16,1%). Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3 lub 4 (11,2% w porównaniu z 1,7%) i AspAT stopnia 3 lub 4 (7,8% w porównaniu z 2,1%) zgłoszono w grupie przyjmującej odpowiednio lek Kisqali i placebo. Równocześnie zwiększenie aktywności AlAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 6 pacjentów (4 pacjentów w badaniu E2301 [MONALEESA-2], u których wartości te powyżyły do normy w ciągu 154 dni i u 2 pacjentów w badaniu E2301 [MONALEESA-3]), u których wartości te powróciły do normy odpowiednio po 121 i 532 dniach, po odstawieniu leku Kisqali). Takich przypadków nie zgłaszano w badaniu E2301 (MONALEESA-7). Zdarzenia wymagalące wstrzymania leczenia i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,3% pacjentów z grupy przyjmującej lek Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (7,9%) i (lub) AspAT (7,3%). Leczenie lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 2,4% i 0,3% pacjentów. W badaniach klinicznych III fazy odnotowano 70,9% (90/127) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4 w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 92 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia E 2) wyniosła 21 dni w grupie pacjentów leczonych lekiem Kisqali w którymkolwiek leczeniu skojarzonym. **Wydłużenie odstępu QT** W badaniu E2301 (MONALEESA-7) obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen plus placebo niż w podgrupie stosującej NSAI plus placebo, sugerując, że to sam tamoksyfen wywierał efekt wydłużenia QTcF mogący przyczynić się do wartości QTcF obserwowanych w grupie stosującej lek Kisqali plus tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAI. Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących lek Kisqali plus NSAI. Lek Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem. W badaniach klinicznych III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 9,3% pacjentów z grup leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz u 3,5% pacjentów z grup leczonych placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Przegląd danych z zapisów EKG wykazał, że u 15 pacjentów (1,4%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 61 pacjentów (5,8%) odstępy QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłoszono u 2,9% pacjentów z grupy leczonej lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia. Analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 55 pacjentów (5,2%) i 12 pacjentów (1,5%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupach leczonych lekiem Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem i w grupach otrzymujących placebo w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni niezależnie od stosowanego leczenia skojarzonego, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek** W trzech badaniach rejestracyjnych rybocyklilb podawano 341 pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 97 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badań tych nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stwierdzono korelację pomiędzy początkowym stopniem zaburzeń czynności nerek a wartościami kreatyniny we krwi podczas leczenia. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania wydłużenia odstępu QT i małopłytkowości. Zalecenia dotyczące kontrolowania i dostosowania dawki z powodu tych działań toksycznych. **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ozdrowie.gov.pl>

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

EU/1/17/1221/001-012

Kategoria dostępności: Rpk - lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irlandia

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU jest dostępna w Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. +48 22 375 48 88

Opracowano: 12/2022

Produkt leczniczy Kisqali (Rybocyklilb) posiada następujące warunki refundacji, które określone zostały w Aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020 poz. 11): • Kisqali 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769, urzędowa cena zbytu: 10 267,32 zł. **Kategoria dostępności:** lek dostępny w ramach programu lekowego: leczenie raka piersi (załącznik B.9 do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia). Poziom odpłatność dla pacjenta: bezpłatnie.

1. Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2022; 386:942-950.
2. Neven P et al. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_3): S194-S223.
3. Lu YS et al. Clin Cancer Res (2022) 28 (5): 851-859.

XXVI Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej



Gdańsk, 31 sierpnia–2 września 2023 roku
Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina
ul. Ołowianka 1

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY



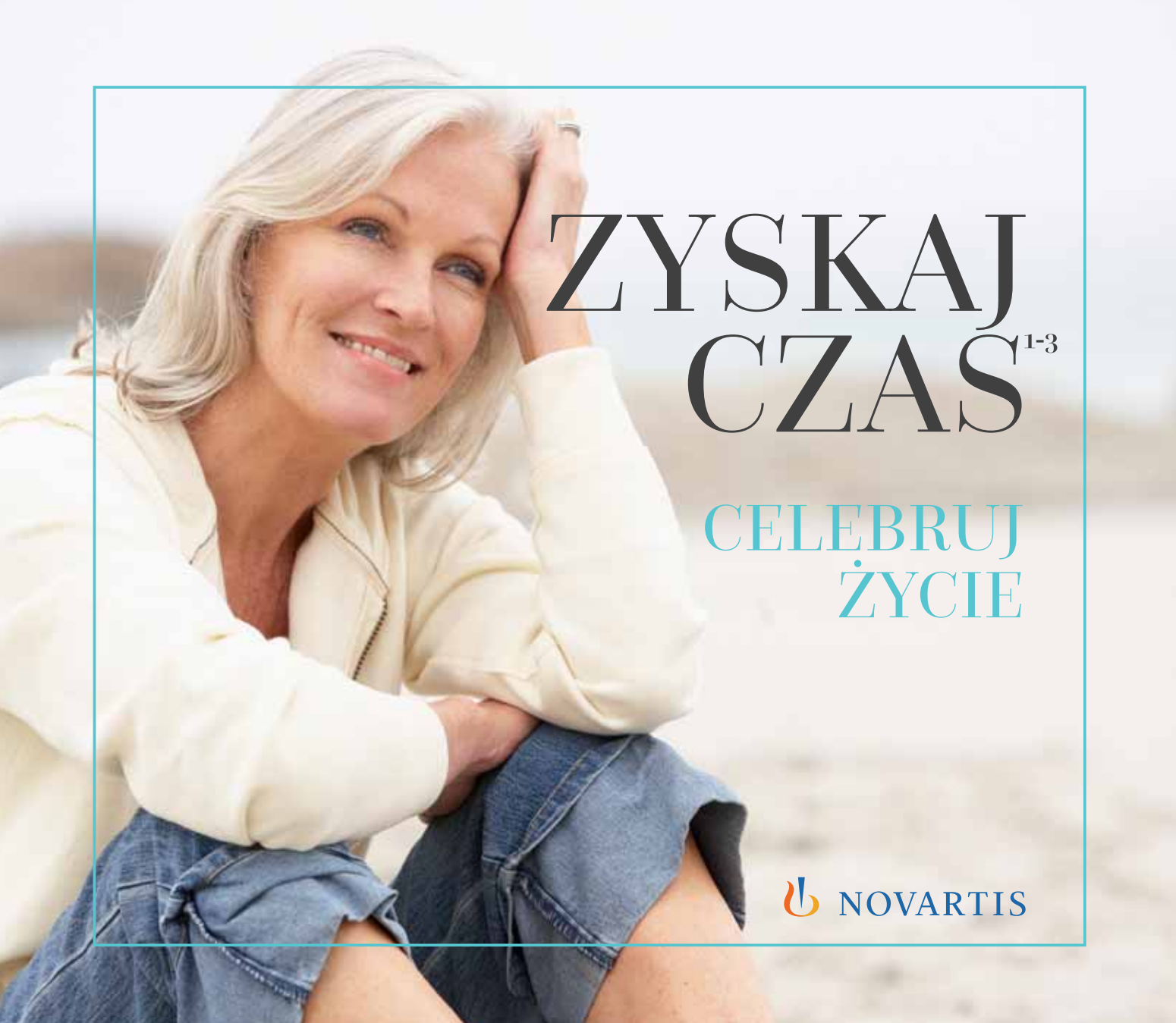
PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



23-0003.001.011

Kongres jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



ZYSKAJ
CZAS¹⁻³

CELEBRUJ
ŻYCIE

 NOVARTIS

Inhibitor CDK₄/6
z potwierdzonymi wynikami
wydłużenia życia¹⁻³

 **KISQALI**[®]
rybocyklib