

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA



Ireneusz Raczyński, Barbara Radecka, Maciej Krzakowski

Przeżycie chorych na raka trzustki leczonych nab-paklitakselem w warunkach praktyki klinicznej: analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: Analysis of National Health Fund data

Martyna Tyszka, Rafał Stec

Leczenie podtrzymujące niraparibem chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika — przegląd piśmiennictwa i opis serii przypadków

Niraparib maintenance in newly diagnosed advanced ovarian cancer — review and case series

Adam Plużański, Andrzej Tysarowski, Maciej Kawecki, Jakub Kucharz, Kinga Winiarczyk, Maciej Krzakowski

Zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji w codziennej praktyce klinicznej

Use of next-generation sequencing in daily routine practice

Agnieszka Chmielewska, Tomasz Kubiowski

Znaczenie nadekspresji białka TROP 2 w wybranych nowotworach litych

Role of TROP 2 overexpression in selected solid tumors

Igor Symonowicz, Marek Zdrożny, Ewa Kalinka

Immunoterapia u chorych na raka piersi

Immunotherapy in breast cancer patients

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Michał Kunkiel, Anna Niwińska, Zbigniew Nowecki

Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi

Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer

Maciej Krzakowski

Komentarz do pracy Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi

Commentary to *Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer*

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



Polskie Towarzystwo
Radioterapii Onkologicznej



VIA MEDICA

XIX Konferencja Edukacyjna

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ



Warszawa, 7–9 marca 2024 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

SZCZEGÓŁY



www.owpk.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana 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 2020 r. poz. 944).

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

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

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. Anna M. Czarnecka
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
dr hab. n. med. Tomasz Kubiawski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Wilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
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 (Perugia, 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 Płużański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
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
prof. 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>



22-6135.006.001

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






Verzenios[®]
abemacyklib

**Pierwszy i jedyny
inhibitor CDK 4 i 6
zarejestrowany zarówno
w chorobie uogólnionej*,
jak i w leczeniu
uzupełniającym^{1**}**

*Verzenios[®] jest wskazany do leczenia pacjentek z HR+, HER2- rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

**Verzenios[®] w skojarzeniu z HT jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi HR+ HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu[†]

[†]Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jako: obecność ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami (ang. positive axillary lymph nodes, pALN) lub obecność 1-3 pALN i spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm lub stopień złośliwości histologicznej G3.

HT = hormonoterapia; HER2 = receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu;
HR = receptor hormonalny

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios[®]

Lilly

WSKAZANIA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO CABOMETYX®¹



RAK NERKOWOKOMÓRKOWY (RCC)

Wskazanie w monoterapii:

Produkt leczniczy **CABOMETYX®** w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:

- ▶ jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka
- ▶ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

REFUNDACJA²

REFUNDACJA²

Wskazanie w terapiach skojarzonych:

Produkt leczniczy **CABOMETYX®** w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY (HCC)

Produkt leczniczy **CABOMETYX®** w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

REFUNDACJA²

ZRÓŻNICOWANY RAK TARCZYCY (DTC)

Produkt leczniczy **CABOMETYX®** w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.

NOWOŚĆ
REFUNDACJA²

Referencje: 1. Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx®. 2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Pierwsza i jedyna adjuwantowa immunoterapia
w leczeniu MIUC o udowodnionym korzystnym wpływie
na przeżycie bez nawrotu choroby.

1 Listopada 2023

**NOWA
REFUNDACJA**

Dla pacjentów z rakiem
urotelialnym w leczeniu
uzupełniającym

**Niech życie
płynie dłużej**

Nowa refundacja obejmuje pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (MIUC) oraz:

- po radykalnej resekcji
- z wysokim ryzykiem nawrotu
- z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$
- niezależnie od wcześniejszego zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej

MIUC: rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma)

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

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

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2023, tom 9, nr 6

PRACA ORYGINALNA

Przeżycie chorych na raka trzustki leczonych nab-paklitakselem w warunkach praktyki klinicznej: analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: Analysis of National Health Fund data

Ireneusz Raczyński, Barbara Radecka, Maciej Krzakowski 403

PRACE PRZEGLĄDOWE

Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika — przegląd piśmiennictwa i opis serii przypadków

Niraparib maintenance in newly diagnosed advanced ovarian cancer — review and case series

Martyna Tyszka, Rafał Stec 410

Zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji w codziennej praktyce klinicznej

Use of next-generation sequencing in daily routine practice

Adam Płużański, Andrzej Tysarowski, Maciej Kawecki, Jakub Kucharz, Kinga Winiarczyk,

Maciej Krzakowski 418

Znaczenie nadekspresji białka TROP 2 w wybranych nowotworach litych

Role of TROP 2 overexpression in selected solid tumors

Agnieszka Chmielewska, Tomasz Kubiakowski 427

Immunoterapia u chorych na raka piersi

Immunotherapy in breast cancer patients

Igor Symonowicz, Marek Zadrozny, Ewa Kalinka 434

Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi

Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Michał Kunkiel, Anna Niwińska,

Zbigniew Nowecki 446

KOMENTARZ DO PRACY

Komentarz do pracy Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi

Commentary to *Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer*

Maciej Krzakowski 457

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zejula 100 mg kapsułki twarde, Zejula 100 mg tabletki powlekane **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparaby w ilości równoważnej 100 mg niraparaby. Substancje pomocnicze do znanym działaniu: Zejula 100 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera 254,5 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Każda kapsułka twarda zawiera również 0,0172 mg barwnika tartrazyny (E 102). Zejula 100 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 34,7 mg laktozy jednowodnej **POSTAC FARMACEUTYCZNA** Zejula 100 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda (kapsułka) Kapsułka twarda o wymiarach około 22 mm x 8 mm; biały napis z czarnym napisem „100 mg” iioletowy wycisk z białym napisem „Niraparab” Zejula 100 mg tabletki powlekane tabletki powlekana (tabletki) Szare owalne (12 mm x 8 mm) tabletki powlekane z napisem „100” na jednej stronie i „Zejula” na drugiej **SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE** Wskazania do stosowania Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania: w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO) niskorozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade). Jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platinowrażliwym, nawrotowym, niskorozróżnicowanym surowicznym rakiem jajnika (ang. high grade). Jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. **Dawkowanie i sposób podawania** Leczenie produktem Zejula powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych. **Dawkowanie** Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika Zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 200 mg (dwie kapsułki lub dwie tabletki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki lub trzy tabletki 100 mg), raz na dobę (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). **Działania niepożądane**, **Leczenie podtrzymujące w nawrotowym raku jajnika** Należy stosować trzy kapsułki twarde lub trzy tabletki 100 mg raz na dobę; całkowita dawka dobowy wynosi 300 mg. Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności. **Pominięcie dawki** W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zająć kolejną dawkę o zaplanowanej porze. **Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych** Zalecana modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawione są w Tabelach 1, 2 i 3. Na ogół w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia (lecz nie na dłużej niż 28 kolejnych dni), aby uzyskać ustąpienie działań niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, zaleca się przerwanie leczenia, a następnie wznowienie go w mniejszej dawce. Jeśli działania niepożądane nadal utrzymują się po 28-dniowej przerwie w leczeniu, zaleca się odstawienie produktu Zejula. Jeśli przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki nie pozwalają na ustąpienie działań niepożądanych, zaleca się odstawienie produktu Zejula.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych			
Dawka początkowa	200 mg	300 mg	300 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg na dobę	200 mg na dobę (dwie kapsułki / dwie tabletki 100 mg)	200 mg na dobę (jedna kapsułka / jedna tabletki 100 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	odstawienie produktu leczniczego Zejula	100 mg na dobę	100 mg na dobę (jedna kapsułka / jedna tabletki 100 mg)

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, do mniej niż 100 mg na dobę, produkt Zejula należy odstawić.

Tabela 2: Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych	
Niehematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE*, jeśli zastosowanie profilaktyki nie jest możliwe lub gdy działania niepożądane nie ustępują pomimo leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszy epizod: <ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego. Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. Drugi epizod: <ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego. Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce lub odstawić lek, zgodnie z Tabelą 1.
Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE utrzymujące się przez ponad 28 dni stosowania produktu Zejula w dawce 100 mg na dobę.	Odstawić leczenie.

*CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tabela 3: Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych
Początek leczenia produktem Zejula Zmniejsza się jego początkową dawkę w razie wystąpienia działań niepożądanych. Z tego powodu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się wykonywanie raz w tygodniu pełnej morfologii krwi i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się wykonywanie pełnej morfologii krwi raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W zależności od wyników badań laboratoryjnych w indywidualnych przypadkach konieczna może być cotygodniowa kontrola morfologii krwi w drugim miesiącu leczenia.

Hematologiczne działania niepożądane wymagające przetoczenia krwi lub podania krwiotwórczych czynników wzrostu.	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. Jeśli istnieją inne czynniki ryzyka krwawienia, np. skojarzone leczenie przeciwpłytkowe lub przeciwzakrzepowe, należy rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego i (lub) przetoczenie płytek krwi w przypadku małopłytkowości o większej liczbie płytek. Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce.
Liczba płytek krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać stosowanie produktu Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Wznowić leczenie produktem Zejula w tej samej lub mniejszej dawce, zgodnie z Tabelą 1, w zależności od oceny klinicznej. Jeśli liczba płytek w dowolnym momencie osiągnie wartość $< 75\ 000/\mu\text{l}$, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. <p>Drugi epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. Produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba płytek krwi nie powróci do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono już dawkę do 100 mg raz na dobę.
Liczba neutrofilów $< 1\ 000/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości $\geq 500/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl. Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. Produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i (lub) stężenie hemoglobiny nie powrócą do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę.
Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML)	Odstawić produkt Zejula na stałe.

Pacjentki z małą masą ciała w leczeniu podtrzymującym w nawrotowym raku jajnika Około 25% uczestniczek badania NOVA miało masę ciała mniejszą niż 58 kg, zaś około 25% miało masę ciała ponad 77 kg. Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia była większa wśród pacjentek o małej masie ciała (78%) niż u pacjentek o dużej masie ciała (53%). Po 3 cyklach leczenia jedynie u 13% spośród pacjentek o małej masie ciała stosowano dawkę 300 mg na dobę. U pacjentek o masie ciała mniejszej niż 58 kg można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 200 mg na dobę. Osoby w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku 75 lat lub starszych. **Zaburzenie czynności nerek** Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentek hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność. **Zaburzenia czynności wątroby** Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (amini transferaza asparaginianowa (AspAT) – górnej granicy normy (GGN) i bilirubina całkowita (ang. total bilirubin (TB)) \leq GGN lub dowolnie AspAT i TB $> 1,0$ x $- 1,5$ x GGN). U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (dowolnie AspAT i TB $> 1,5$ x $- 3$ x GGN) zalecana dawka początkowa produktu Zejula wynosi 200 mg raz na dobę. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (dowolnie AspAT i TB > 3 x GGN). W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność. **Pacjentki z wynikiem 2-4 w skali sprawności ECOG** Brak danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG. **Dzieci i młodzież** Nie określono danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niraparaby u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Produkt leczniczy Zejula przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy rozgryzać ani kruszyć. Produkt leczniczy Zejula w postaci kapsulek może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Zejula w postaci tabletek bez posiłku (co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku) lub z lekkim posiłkiem. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie „Wykaz substancji pomocniczych”, karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Hematologiczne działania niepożądane U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia, patrz punkt „Działania niepożądane”). U pacjentek z mniejszą masą ciała lub mniejszą liczbą płytek krwi na początku leczenia szybko wystąpienia małopłytkowości stopnia 3+ może być większe (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). W celu monitorowania istotnych klinicznie zmian parametrów hematologicznych podczas leczenia, zaleca się kontrole pełnej morfologii krwi raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). Jeśli wystąpią ciężkie, utrzymujące się hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia, nieustępujące po przerwanieniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula. Ze względu na ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwpłytkowym (patrz punkt „Działania niepożądane”). Zespół mielodysplastyczny/ostrej białaczki szpikowej Przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML), w tym przypadki zakończone zgonem, obserwowano u pacjentek stosujących produkt Zejula w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. W badaniach klinicznych, pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały uprzednio produkt Zejula przez okres od 0,5 miesiąca do $> 4,9$ lat. Opisane przypadki miały charakter typowy dla wtórnej MDS/AML w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Wszystkie pacjentki w tej grupie otrzymywały schematy chemioterapii pochodnymi platyny i wiele z nich otrzymało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio występowała supresja szpiku kostnego. W badaniu NOVA częstość występowania MDS/AML była większa w kohorcie mutacji gBRCA (7,4%) niż w kohorcie bez mutacji gBRCA (non gBRCA) (1,7%). W przypadku podejrzenia MDS/AML lub długotrwałej toksyczności hematologicznej, pacjentki należy skierować do hematologa w celu dalszej diagnostyki. Jeśli MDS/AML zostanie rozpoznany, należy przerwać leczenie produktem Zejula i rozpocząć odpowiednią terapię. **Nadciśnienie tętnicze**, w tym przelom nadciśnieniowy U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przelom nadciśnieniowy (patrz punkt „Działania niepożądane”). Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii. U niektórych pacjentek można rozważyć kontrole ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego. U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować dawkę produktu Zejula (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (Day 1) 28-dniowego cyklu leczenia. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności dodatkowo dostosowywano dawkę produktu Zejula (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przelomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego. **Zespół odwracalnej tynej encefalopatii** (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES). Głgłaszano występowanie zespołu PRES u pacjentów przyjmujących produkt Zejula (patrz punkt „Działania niepożądane”). PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się szybko występującymi objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotą korową, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnostyka PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI). W razie wystąpienia PRES, zaleca się przerwanie stosowania produktu Zejula i leczenie poszczególnych objawów, w tym nadciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo ponownego wdrożenia leczenia produktem Zejula u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, nie zostało ustalone. **Ciąża, antykoncepcja** Produkt Zejula nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują wysoce skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. Zaburzenia czynności wątroby Na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na niraparab mogła być zwiększona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy ich uważnie obserwować. Laktoza Kapsułki twarde Zejula zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktozy lub zespołem złego wchłaniania glikozy-galaktozy. **Tartrazyna (E 102)** Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne. **Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Działaniami niepożądanymi we wszystkich stopniach nasilenia, które występowały u $\geq 10\%$ z 851 pacjentki przyjmującej produkt Zejula jako jedyne leczenie w badaniach PRIMA (200 mg lub 300 mg) i NOVA, były nudności, niedokrwistość, małopłytkowość, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek, neutropenia, ból brzucha, zmniejszenie laknienia, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, zmniejszenie liczby neutrofilów, kaszel, ból stawów, ból pleców, zmniejszenie liczby białych krwinek i uderzenia gorąca. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $> 1\%$ leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych** Na podstawie zbiorczych danych zebranych w badaniach klinicznych i podczas monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentek leczonych produktem Zejula w monoterapii stwierdzono następujące działania niepożądane (patrz Tabela 4). Częstość występowania działań niepożądanych jest określona na podstawie zbiorczych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych pochodzących z badań PRIMA i NOVA (ustalona dawka początkowa 300 mg na dobę), w których ekspozycja pacjenta jest znana. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
Zakażenia i zarazenia pasożytnicze	Bardzo często Zakażenie układu moczowego	Niezbyt często Zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często Zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zespół mielodysplastyczny/ostrej białaczki szpikowej** Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia	Zespół mielodysplastyczny/ostrej białaczki szpikowej** Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Pancytopenia, gorączka neutropeniczna	Często Leukopenia Niezbyt często Pancytopenia, gorączka neutropeniczna
	Często Nadwrażliwość	Niezbyt często Nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia Często Hipokaliemia	Często Hipokaliemia Niezbýt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Bezsenność Często Łęk, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych ^{††} Niezbýt często Sian splątania	Niezbýt często Bezsenność, lęk, depresja, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Ból głowy, zawroty głowy Często Zaburzenia smaku Rzadko Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES)**	Niezbýt często Ból głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często Kołatania serca Często Częstokurcz	
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Nadciśnienie tętnicze Rzadko Przełom nadciśnieniowy	Często Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, kłaki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła Często Krwawienie z nosa Niezbýt często Zapalenie płuc	Niezbýt często Duszność, krwawienie z nosa, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Nudności, zawracanie, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność Często Suchość w jamie ustnej, wzdęcie, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej	Często Nudności, wymioty, ból brzucha Niezbýt często Biegunka, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Nadwrażliwość na światło, wysypka	Niezbýt często Nadwrażliwość na światło, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Bóle mięśni, bóle stawów Często Bóle mięśni	Niezbýt często Bóle mięśni, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia, osłabienie Często Objawy objawowe	Często Uczucie zmęczenia, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała	Często Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności ALAT Niezbýt często Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

* CTCAE = powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.02 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02).

** Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem niraparuby. Nie jest to ograniczone do głównego badania ENGOT-OV16 w monoterapii.

† W tym nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek, reakcja anafilałkoidalna, wykwyty polekowe, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

†† W tym zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji.

W grupie pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej 200 mg ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, działania niepożądane obserwowano z częstością podobną lub mniejszą w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową 300 mg (Tabela 4).

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących częstości występowania małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii, patrz niżej.

Opis wybranych działań niepożądanych Hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia), w tym oparte na rozpoznaniu klinicznym i (lub) badaniach laboratoryjnych, na ogół częściowo występowały we wczesnym okresie leczenia niraparabem, a ich częstość występowania zmniejszała się z czasem. U pacjentek włączonych do terapii produktem Zejula w ramach badań NOVA i PRIMA, uzyskano przed rozpoczęciem leczenia następujące wartości parametrów hematologicznych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count, ANC) ≥ 1500 komórek/ μ l; płytki krwi $\geq 100000/\mu$ l i hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) lub ≥ 10 g/dl (PRIMA). W badaniach klinicznych, postępowanie w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych polegało na kontroli parametrów laboratoryjnych oraz modyfikacji dawkowania (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). W badaniu PRIMA u pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej ustalonej ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, obserwowano zmniejszenie częstości występowania małopłytkowości stopnia ≥ 3 , niedokrwistości i neutropenii odpowiednio z 48% do 21%, z 36% do 23% i z 24% do 15%, w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową 300 mg. Odstawienie leczenia z powodu małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii nastąpiło u odpowiednio 3%, 3% i 2% pacjentek. *Małopłytkowość* W badaniu PRIMA małopłytkowość 3/4 stopnia nasilenia wystąpiła u 39% pacjentek leczonych produktem Zejula w porównaniu do 0,4% u pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia małopłytkowości wynosiła 22 dni (zakres: 15 do 335 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 6 dni (zakres: 1 do 374 dni). Leczenie z powodu małopłytkowości przzerwano u 4% pacjentek stosujących niraparab. W badaniu NOVA, u około 60% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała małopłytkowość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 34% pacjentek małopłytkowość w 3/4 stopniu nasilenia. W grupie pacjentek z wyjściową liczbą trombocytów mniejszą niż $180 \times 10^9/l$, po leczeniu produktem Zejula u 76% uczestniczek występowała trombocytopenia w dowolnym stopniu nasilenia, a u 45% trombocytopenia w 3/4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 22 dni, a do wystąpienia małopłytkowości w 3/4 stopniu nasilenia 23 dni. Częstość występowania nowych przypadków trombocytopenii po intensywnych modyfikacjach dawkowania przeprowadzonych w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, od 4. cyklu leczenia wynosiła 1,2%. Mediana czasu trwania małopłytkowości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 23 dni, a mediana czasu trwania małopłytkowości w 3/4 stopniu nasilenia 10 dni. Małopłytkowość podczas leczenia produktem Zejula może zwiększać ryzyko krwotoku. W badaniu klinicznym w przypadku małopłytkowości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania i, w razie konieczności, przetoczenia płytek krwi (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). Leczenie z powodu zaburzeń dotyczących trombocytów (małopłytkowości i zmniejszenia liczby trombocytów) przzerwano u około 3% pacjentek. W badaniu NOVA, u 48 z 367 (13%) pacjentek zaobserwowano krwawienia z jednocześnie występującą małopłytkością; wszystkie przypadki krwawień z jednocześnie występującą małopłytkością były 1-2 stopnia nasilenia poza jednym przypadkiem wybroczyn i krwiaka 3 stopnia nasilenia z jednocześnie zaobserwowanym ciężkim działaniem niepożądanym, pancytopenią. Małopłytkowość występowała częściej u pacjentek z liczbą płytek przed rozpoczęciem leczenia mniejszą niż $180 \times 10^9/l$. U około 76% pacjentek z mniejszą liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia ($< 180 \times 10^9/l$) otrzymujących produkt Zejula wystąpiła małopłytkowość dowolnego stopnia nasilenia, a u 45% małopłytkowość 3/4 stopnia nasilenia. Pancytopenia wystąpiła u $< 1\%$ pacjentek stosujących niraparab. *Niedokrwistość* W badaniu PRIMA, u 31% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła niedokrwistość 3/4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 2% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia niedokrwistości wynosiła 80 dni (zakres: 15 do 533 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 7 dni (zakres: 1 do 119 dni). Leczenie z powodu niedokrwistości przzerwano u 2% pacjentek stosujących niraparab. W badaniu NOVA, u około 50% pacjentek wystąpiła niedokrwistość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 25% pacjentek niedokrwistość w 3/4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 42 dni, a do wystąpienia niedokrwistości w 3/4 stopniu nasilenia 85 dni. Mediana czasu trwania niedokrwistości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 63 dni, a czasu trwania niedokrwistości w 3/4 stopniu nasilenia 8 dni. Podczas leczenia produktem Zejula może utrzymywać się niedokrwistość niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniu klinicznym w przypadku niedokrwistości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”), a w razie konieczności, przetoczenia krwinek czerwonych. Leczenie z powodu niedokrwistości przzerwano u 1% pacjentek. *Neutropenia* W badaniu PRIMA, u 21% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła neutropenia 3/4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia neutropenii wynosiła 29 dni (zakres: 15 do 421 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 42 dni). Leczenie z powodu neutropenii przzerwano u 2% pacjentek stosujących niraparab. W badaniu NOVA u około 30% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała neutropenia w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 20% pacjentek neutropenia w 3/4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 27 dni, a do wystąpienia neutropenii w 3/4 stopniu nasilenia 29 dni. Mediana czasu trwania neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 26 dni, a neutropenii w 3/4 stopniu nasilenia 13 dni. Ponadto, z powodu neutropenii około 6% pacjentek leczonych niraparabem podawano dodatkowo G-CSF (ang. Granulocyte Colony Stimulating Factor). Leczenie z powodu neutropenii przzerwano u 2% pacjentek. *Zespół mielodysplastyczny/ostrobiałaczka szpikowa* W badaniach klinicznych MDS/AML wystąpił u 1% pacjentek leczonych produktem Zejula, z czego 41% przypadków zakończyło się zgonem. Częstość występowania była większa u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, które otrzymały wcześniej 2 lub więcej cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz z mutacją gBRCA w okresie obserwacji przeżycia trwającym 75 miesięcy. U wszystkich pacjentek występowały potencjalne czynniki przyczyniające się do rozwoju MDS/AML, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wiele pacjentek otrzymało również inne terapie uszadzające DNA oraz radioterapie. Większość zgłoszeń dotyczyła nosicieli mutacji gBRCA. Niektóre pacjentki miały w wywiadzie wcześniejsze występowanie raka lub supresję szpiku kostnego. W badaniu PRIMA, częstość występowania MDS/AML wynosiła 0,8% u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Zejula i 0,4% u pacjentek otrzymujących placebo. W badaniu NOVA, u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, które otrzymały wcześniej dwa lub więcej cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny, całkowita częstość występowania MDS/AML wynosiła 3,8% u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Zejula i 1,7% u pacjentek otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającym 75 miesięcy. W kohortach z mutacją gBRCA1 i bez mutacji gBRCA (non gBRCAmut) częstość występowania MDS/AML wynosiła odpowiednio 7,4% i 1,7% u pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Zejula oraz 3,1% i 0,9% u pacjentek otrzymujących placebo. *Nadciśnienie tętnicze* W badaniu PRIMA, u 6% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiło nadciśnienie tętnicze 3/4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiła 50 dni (zakres: od 1 do 589 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 12 dni (zakres: od 1 do 61 dni). Leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego przzerwano u 0% pacjentek. W badaniu NOVA nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiło u 19,3% pacjentek. Nadciśnienie tętnicze w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiło u 8,2% pacjentek leczonych produktem Zejula. Nadciśnienie tętnicze skutecznie leczono produktami hipotensyjnymi. Z powodu nadciśnienia tętniczego leczenie przzerwano u $< 1\%$ pacjentek. *Dzieci i młodzież* Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.zdrowie.gov.pl>. **Przedawkowanie** Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Zejula. Nie ustalono objawów przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i wspomagające. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** EU/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003, EU/1/17/1235/004, EU/1/17/1235/005 Komisja Europejska. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Maj 2023 r.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl lub stronie głównej GSK - pl.gsk.com

CENA DETALICZNA/WYSOKOŚĆ DOPLATY ŚWIADCZENIOBIORCY: Lek dostępny w ramach programu lekowego: LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWEJNEJ (ICD-10: C56, C57, C48). Urzędowa cena zbytu/wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 2119,63 (56 szt.)/0,2; 31679,45 (84 szt.)/0,2!

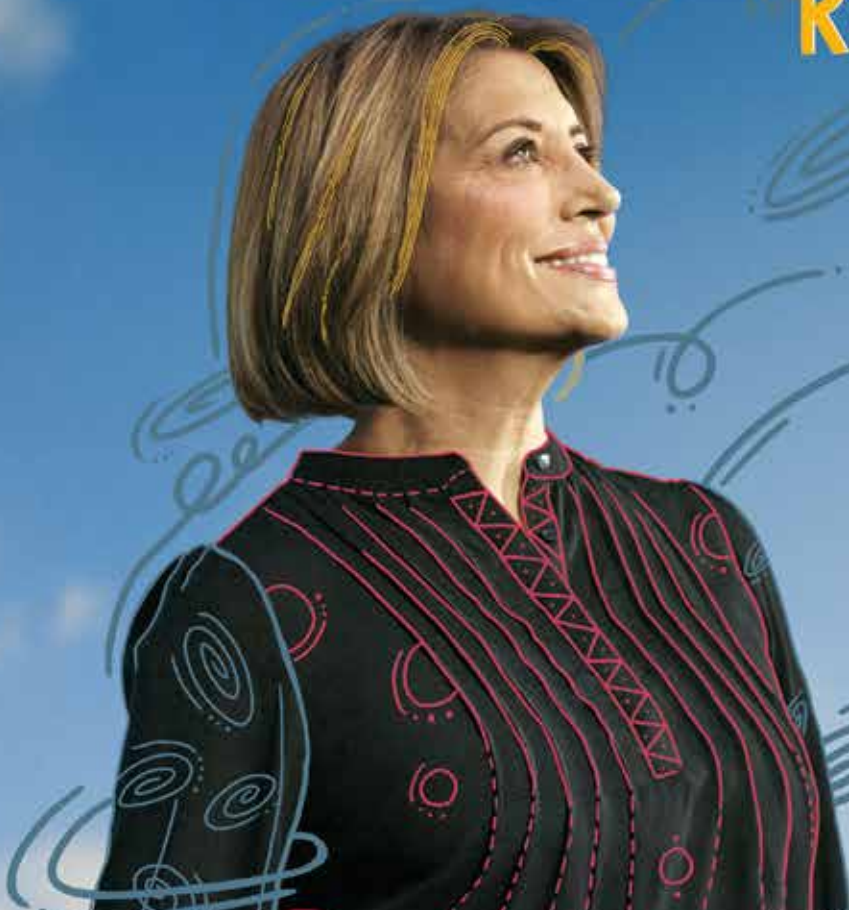
! Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. Aktualne Obwieszczenie dostępne jest na stronie internetowej www.mz.gov.pl **DATA OBOWIĄZYWANIA CENY DETALICZNEJ/WYSOKOŚCI DOPLATY ŚWIADCZENIOBIORCY** 01.01.2024

RAZ DZIENNIE

Zejula
niraparib
kapsułki twarde 100 mg

GSK

CHCĘ WIĘCEJ. CHRONMY TO CO UDAŁO SIĘ RAZEM OSIĄGNAĆ.



Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula: Zejula – 100 mg, kapsułki twarde | GSK PL

Najczęstsze działania niepożądane >1% to małopłytkowość i niedokrwistość.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl lub na stronie głównej GSK pl.gsk.com.

Zejula jest nazwą zastrzeżoną. Wydaje się z przepisu lekarza. Przed przepisaniem i zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Pełna wersja aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępna jest na stronie pl.gsk.com. Dalsze informacje o leku dostępne na życzenie: GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02 - 697 Warszawa, tel.: 22 576 90 00, fax: 22 576 90 01, prowadzący reklamę leku na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego.

CENA DETALICZNA/WYSOKOŚĆ DOPLATY ŚWIADCZENIOBIORCY: Lek dostępny w ramach programu lekowego: LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48). Urzędowa cena zbytu/wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 21119,63 (56 szt.)/0zł; 31679,45 (84 szt.)/0zł¹

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. Aktualne Obwieszczenie dostępne jest na stronie internetowej www.mz.gov.pl **DATA OBO-
WIĄZYWANIA CENY DETALICZNEJ/WYSOKOŚCI DOPLATY ŚWIADCZENIOBIORCY 01.01.2024**

PM-PL-NRP-ADVT-230003, lipiec 2023

Ireneusz Raczyński¹, Barbara Radecka^{2, 3}, Maciej Krzakowski⁴

¹Praktyka Lekarska Ogólna w Warszawie

²Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

³Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

⁴Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Przeżycie chorych na raka trzustki leczonych nab-paklitakselem w warunkach praktyki klinicznej: analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: analysis of National Health Fund data

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Raczyński I, Radecka B., Krzakowski M. Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: analysis of National Health Fund data. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/OCPr.2022.0055.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Ireneusz Raczyński
 Praktyka Lekarska Ogólna
 ul. Cylichowska 23B,
 04-769 Warszawa, tel.: +48 734 466 224
 e-mail: ireneusz.raczyński@wp.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Rak trzustki — niezależnie od zwiększenia dostępności metod leczenia — nadal charakteryzuje się systematycznie rosnącą zachorowalnością oraz dużą śmiertelnością z niskim odsetkiem przeżyć. Wprowadzenie nab-paklitakselu (nab-P) w skojarzeniu z gemcytabiną do leczenia pierwszej linii chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki przyniosło poprawę przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Materiał i metody. W niniejszej pracy analizowano OS i PFS u chorych na raka trzustki leczonych nab-P w warunkach praktyki klinicznej w Polsce na podstawie danych pochodzących z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Wyniki. Odnaleziono dane 873 chorych z lat 2014–2019. Mediana PFS w całej badanej grupie wyniosła 169 dni (95% CI, 147–189), bez różnicy w zależności od płci, ale była statystycznie istotnie większa u młodszych chorych (29–50 lat). Mediana OS w całej badanej grupie wyniosła 379 dni (95% CI 337–niemożliwe do obliczenia), bez różnicy w zależności od płci. Wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS i OS w grupie chorych, u których rozpoznanie postawiono w latach 2014–2016.

Podsumowanie. Nab-P stosowany w warunkach praktyki klinicznej pozwala uzyskać wyniki podobne do odnotowanych w badaniach klinicznych. Gromadzenie i okresowe analizowanie danych demograficznych i klinicznych mogłoby pomóc dokładniej ocenić miejsce nab-P w leczeniu chorych na raka trzustki.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak trzustki, nab-paklitaxel, czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

ABSTRACT

Introduction. Despite advances in the last few decades, pancreatic cancer is still characterized by systematically increasing morbidity and high mortality with a low survival rate. The introduction of nab-paclitaxel (nab-P) to the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in combination with gemcitabine resulted in improvements in overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR).

Material and methods. This study analyzes OS and PFS in pancreatic cancer patients treated with nab-P in the real world setting in Poland, based on data from the National Health Fund (NFZ) database.

Results. Data from 873 patients were found (2014–2019). PFS in the entire population was 169 days (95% CI 147–189) without difference between men and women, but significantly better in younger patients (29–50 years). OS in the entire population was 379 days (95% CI 337–non-assessable), with no difference between men and women. A statistically significant longer PFS and OS was demonstrated in the group of patients diagnosed in 2014–2016.

Conclusion. Nab-paclitaxel, when used in clinical practice, provides treatment results similar to those in clinical trials. Collecting and periodically analyzing demographic and clinical data could help to assess the place of nab-P in the treatment of patients with pancreatic cancer more accurately.

Keywords: advanced pancreatic cancer; nab-paclitaxel; overall survival, progression-free survival

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 403–409

Wprowadzenie

Zachorowalność na raka gruczołowego trzustki, stanowiącego ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu, systematycznie i znacząco wzrasta [1]. Rak trzustki należy do wiodących przyczyn umieralności związanej z nowotworami [2]. Na podstawie danych z lat 2017–2019 oszacowano, że u około 1,7% mężczyzn i kobiet w pewnym momencie życia zostanie rozpoznany rak trzustki [3]. Obecnie rak trzustki jest dwunastym najczęściej występującym nowotworem i siódmą główną przyczyną zgonów związanych z rakiem na świecie [4, 5].

W okresie od 1990 do 2017 roku odnotowano podwojenie liczby zachorowań na nowotwory trzustki na całym świecie (196 000 vs. 441 000). Uważa się, że znaczne zwiększenie zachorowalności jest wynikiem zmieniającej się struktury wiekowej populacji świata (ryzyko wystąpienia raka trzustki zwiększa się wraz z wiekiem) oraz poprawy diagnostyki i wykrywalności tej choroby w krajach rozwiniętych [2].

Europa zajmuje drugie miejsce na świecie pod względem zachorowalności na raka trzustki po krajach regionu zachodniego Pacyfiku (9,3 na 100 000 mężczyzn i 6,3 na 100 000 kobiet). Największą liczbę zachorowań odnotowuje się w Niemczech, Francji i Włoszech. Rak trzustki jest czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Europie (8,8 zgonów na 100 000 mężczyzn i 5,7 na 100 000 kobiet) po raku płuca, jelita grubego i piersi [6].

W Polsce w 2019 roku odnotowano 3852 zachorowania (współczynnik zachorowalności 10,3%), a liczba zgonów wyniosła 5068 (współczynnik umieralności 13,2%) [7].

Przeżycie chorych na raka trzustki jest nadal bardzo krótkie, mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w stadium miejscowego zaawansowania nie przekracza roku, a w przypadkach uogólnionych wynosi 3–6 miesięcy [8]. Odnotowano wprawdzie zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć w USA i Europie z poniżej 5% w latach 90. XX wieku do 9% w 2019 roku, jednak średnio na świecie odsetek wynosi zaledwie około 3% [2, 9]. Złe wyniki są związane przede wszystkim z późnym rozpoznaniem. W większości przypadków choroba jest rozpoznawana w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, a zaledwie 15–20% przypadków rozpoznaje się we wczesnym stadium, kiedy możliwe jest przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego [2].

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki stosuje się chemioterapię z wykorzystaniem

pojedynczych leków lub schematów wielolekowych z gemcytabiną, fluoropirymidyną, nab-paklitakselem (nab-P) lub irynotekaniem. Wybór schematu leczenia pierwszej linii należy dostosować do stanu sprawności chorego. Schematy wielolekowe (np. FOLFIRINOX — oksaliplatyna, irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) w pierwszej linii oraz schematy z nanoliposomalnym irynotekaniem w drugiej linii są skuteczniejsze od monoterapii, ale należy je stosować wyłącznie u chorych w dobrym i bardzo dobrym stanie sprawności [10–13].

Nab-paklitaxel (nab-P) jest nanocząsteczkową postacią paklitakselu opartą na nośniku albuminowym i wykazującą odmienne właściwości farmakologiczne od paklitakselu w tradycyjnej postaci. Lek jest zarejestrowany między innymi do leczenia pierwszej linii dorosłych chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną [14]. W badaniu MPACT wykazano, że skojarzenie obu leków w porównaniu z samą gemcytabiną poprawia OS — mediana 8,5 vs. 6,7 miesiąca, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) — mediana 5,5 vs. 3,7 miesiąca oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (23% vs. 7%) [13, 15].

Wartość leczenia nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną potwierdzono na podstawie analiz danych pochodzących z praktyki klinicznej (RWD, *real world dat*) — przykładem są dane z niemieckiego rejestru raka trzustki TPK gromadzone prospektywnie w latach 2014–2017 w 104 ośrodkach [16].

Cel badania

Celem niniejszej pracy jest analiza wyników leczenia nab-P w zakresie OS i PFS w warunkach praktyki klinicznej w Polsce na podstawie danych pochodzących z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Material i metody

Dokonano przeglądu danych dotyczących chorych na gruczołowego raka trzustki leczonych nab-paklitakselem (Abraxane[®], Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlandia) znajdujących się w bazie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dane pochodzą z Centrali NFZ po uzyskaniu właściwej zgody.

Analizowane dane obejmowały charakterystykę demograficzną chorych oraz wyniki dotyczące OS i PFS.

Przeżycie całkowite definiowano jako czas do ostatniej informacji w bazie o tym, że pacjent nadal żyje. Przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas do ostatniej informacji w bazie o braku progresji choroby w badaniach obrazowych oraz o tym, że pacjent nadal żyje.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną prowadzono przy użyciu metod oceny przeżycia. Czas przeżycia całkowitego obliczono jako liczbę dni od rozpoczęcia leczenia do zakończenia obserwacji lub zgonu. Czas wolny od progresji choroby obliczono jako liczbę dni od rozpoczęcia leczenia do zakończenia obserwacji, wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Istotność czynników wpływających na OS i PFS oceniono przy użyciu testu log-rank. Analizę przeprowadzono przy pomocy programu R 4.0.5 [17].

Wyniki

Odnaleziono dane łącznie 873 chorych — 447 kobiet (51,2%) i 426 mężczyzn (48,8%) — pochodzące z lat 2014-2019. Mediana wieku analizowanych chorych wyniosła 66 lat [zakres 29–87 lat; zakres międzykwartyłowy (IQR, *interquartile range*) 61–70 lat] z przewagą chorych w wieku powyżej 60 lat (80,0%).

U większości chorych raka trzustki rozpoznano w 2018 roku (n = 373; 42,7%) i w 2019 roku (n = 198; 22,7%), a rozpoznanie w 2016 roku lub wcześniej dotyczyło zaledwie 5,2% chorych (n = 45).

Najwięcej chorych leczono w ośrodkach zlokalizowanych na terenie Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ (n = 193; 22,1%), a najmniej na terenie Opolskiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ (n = 13; 1,5%),

Najczęstszymi przyczynami zakończenia leczenia była progresja choroby (n = 254; 43,4%) i zgon chorego (n = 121; 20,7%). U 3 (0,5%) chorych zakończono leczenie z powodu zmiany świadczeniodawcy. Szczegółowe dane dotyczące analizowanej grupy dostępne w bazie NFZ przedstawiono w tabeli 1.

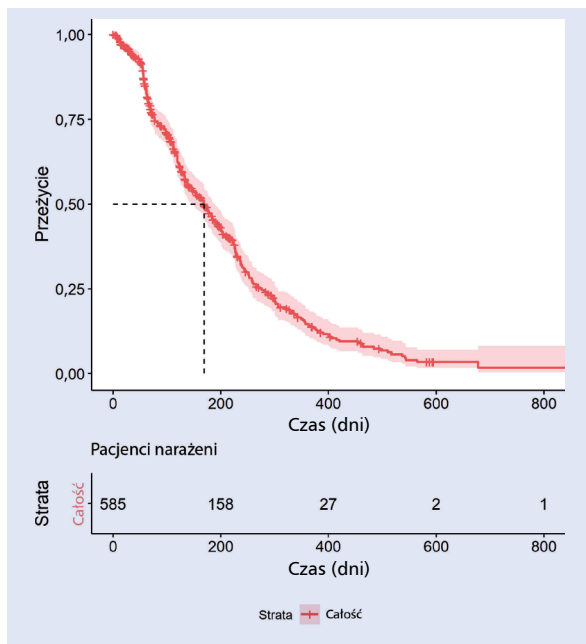
Przeżycie wolne od progresji choroby w całej badanej grupie wyniosło 169 dni (95% CI 147–189) (ryc. 1). Nie odnotowano różnicy w przeżyciu kobiet i mężczyzn (p = 0,95; ryc. 2). Wykazano natomiast statystycznie istotnie dłuższe PFS u młodszych chorych z grupy wiekowej 29–50 lat (p = 0,41), co przedstawia rycina 3. Wykazano statystycznie istotną różnicę (p < 0,0001) w zależności od roku rozpoznania z największą medianą w grupie chorych, u których rozpoznanie postawiono w latach 2014–2016 (ryc. 4).

Przeżycie całkowite w całej badanej grupie wyniosło 379 dni (95% CI 337–niemożliwe do obliczenia) (ryc. 5).

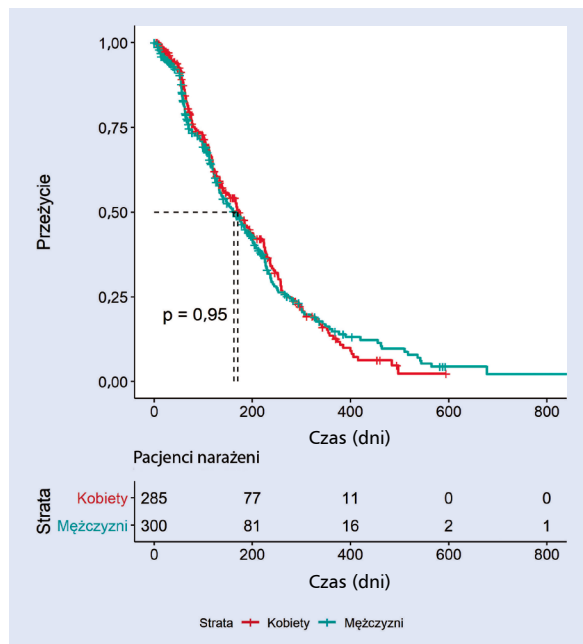
Tabela 1. Charakterystyka chorych na gruczolaka trzustki leczonych nab-paklitakselem na podstawie danych w bazie NFZ

Cecha	Liczba chorych, n (%)
Płeć	
Żeńska	447 (51,2)
Męska	426 (48,8)
Wiek (lata) mediana, (zakres) (IQR)	
66 (29–87) (61–70)	65,3 (8,2)
Grupa wiekowa	
29–50	39 (4,5)
50–60	135 (15,5)
60–70	429 (49,1)
70–87	270 (30,9)
Przyczyna zakończenia leczenia	
Progresja choroby	254 (43,4)
Zmiana leczenia	22 (3,8)
Rezygnacja chorego	38 (6,5)
Nieakceptowane działania niepożądane	56 (9,6)
Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą	18 (3,1)
Zgon	121 (20,7)
Inna przyczyna	73 (12,5)
Zmiana świadczeniodawcy	3 (0,5)
Rok rozpoznania	
2014–2016	45 (5,2)
2017	257 (29,4)
2018	373 (42,7)
2019	198 (22,7)
Rozliczający Oddział NFZ	
Dolnośląski	40 (4,6)
Kujawsko-Pomorski	24 (2,7)
Lubelski	67 (7,7)
Lubuski	18 (2,1)
Łódzki	19 (2,2)
Małopolski	40 (4,6)
Mazowiecki	193 (22,1)
Opolski	13 (1,5)
Podkarpacki	49 (5,6)
Podlaski	31 (3,6)
Pomorski	93 (10,7)
Śląski	107 (12,3)
Świętokrzyski	41 (4,7)
Warmińsko-Mazurski	15 (1,7)
Wielkopolski	61 (7,0)
Zachodniopomorski	62 (7,1)

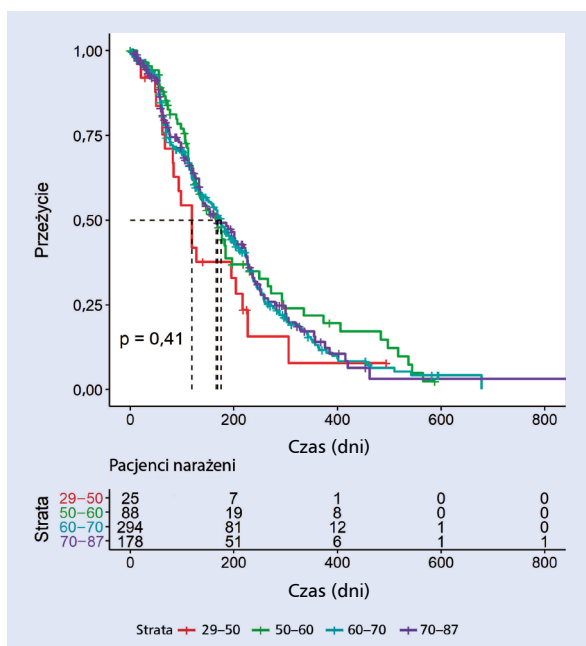
IQR (*interquartile range*) — zakres międzykwartyłowy



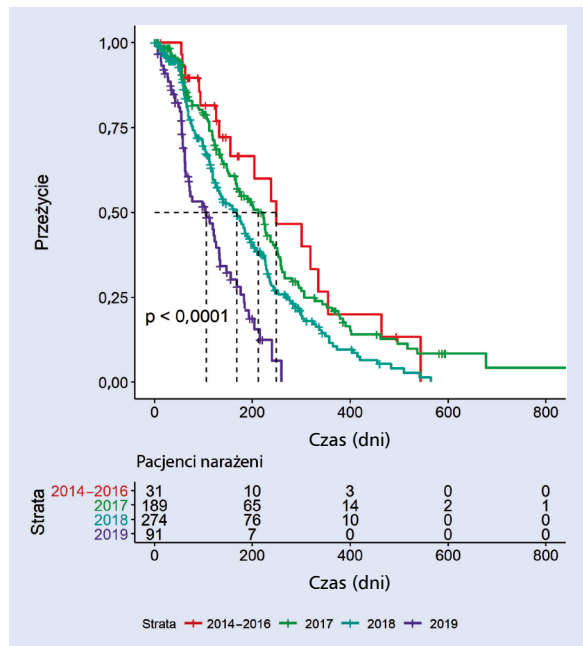
Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji choroby — cała grupa chorych



Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od płci



Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od wieku

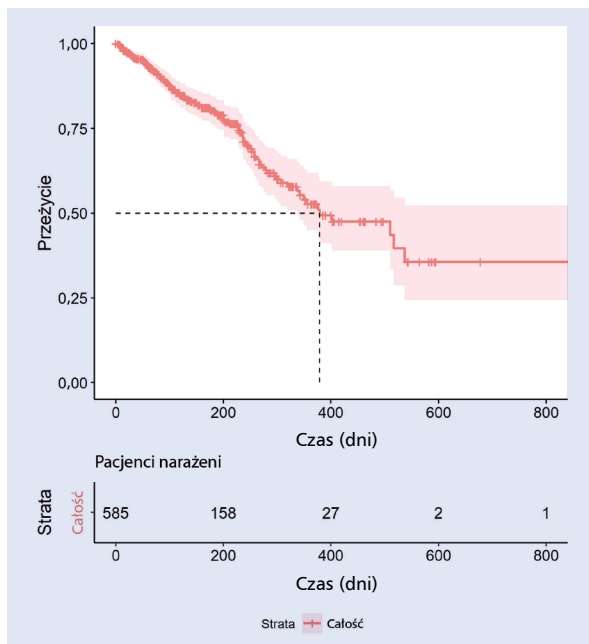


Rycina 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od roku rozpoznania

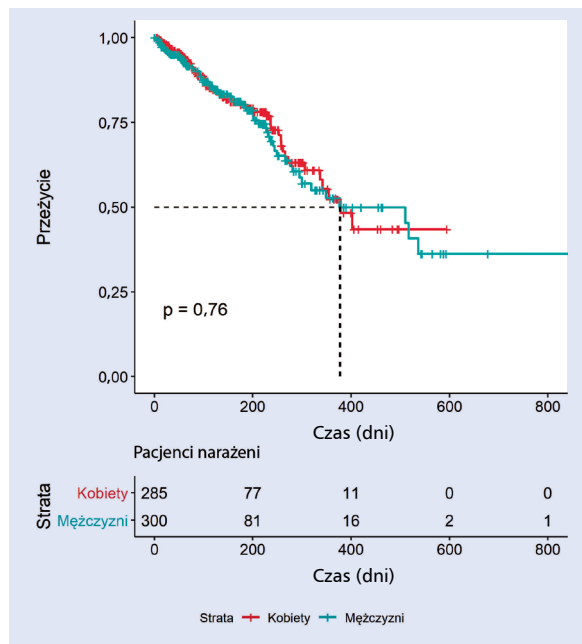
Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zależności od płci ($p = 0,76$; ryc. 6) i wieku ($p = 0,65$; ryc. 7). Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę ($p = 0,18$) w zależności od roku rozpoznania z największą medianą w grupie chorych, u których rozpoznanie postawiono w latach 2014–2016 (ryc. 8).

Dyskusja

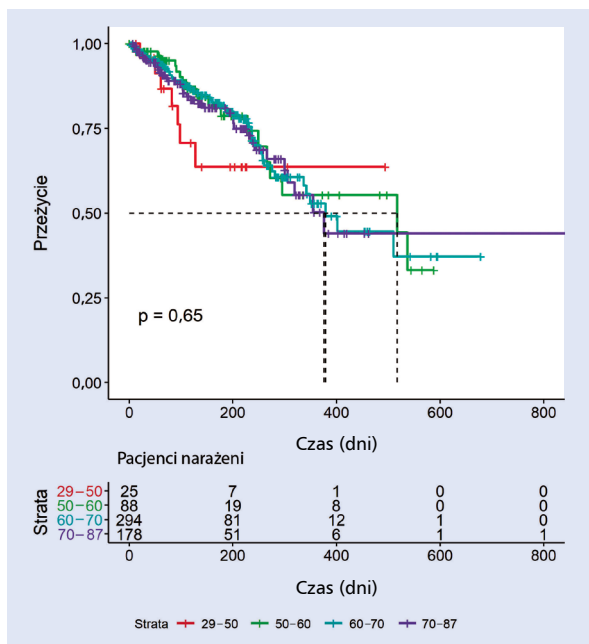
Rak trzustki stanowi nadal jedno z głównych zagrożeń związanych z nowotworami. Wysoka umieralność jest przede wszystkim następstwem rozpoznawania choroby w zaawansowanym stadium. W ostatnich latach



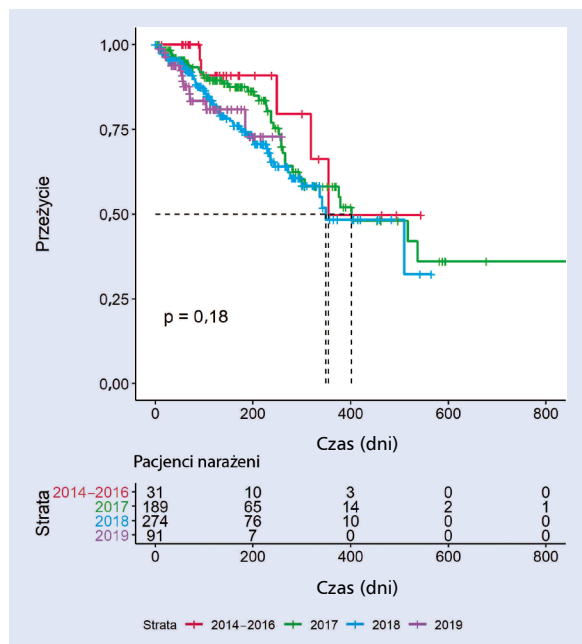
Rycina 5. Przeżycie całkowite — cała grupa chorych



Rycina 6. Przeżycie całkowite w zależności od płci



Rycina 7. Przeżycie całkowite w zależności od wieku



Rycina 8. Przeżycie całkowite w zależności od roku rozpoznania

odnotowano pewien postęp w leczeniu zaawansowanej choroby, głównie dzięki wprowadzeniu schematów wielolekowych, jednak wyniki w zakresie PFS i OS są ciągle niezadowalające.

W akademickim badaniu III fazy PRODIGE 4 wykazano statystycznie istotną poprawę mediany PFS (6,4 vs. 3,3 miesiąca, $p < 0,001$) i OS (11,1 vs. 6,8 miesiąca, $p < 0,001$) po zastosowaniu schematu FOLFIRINOX (oksalipłatyna, irynotekan, leukoworyna i flu-

orouracyl) w porównaniu z monoterapią gemcytabiną, ale toksyczność schematu wielolekowego była znacznie większa [12]. We wspomnianym już badaniu MPACT u chorych na przerzutowego raka trzustki uzyskano wydłużenie OS wraz ze zmniejszeniem o 28% względnego ryzyka zgonu po dodaniu nab-P do gemcytabiny w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Leczenie skojarzone charakteryzowało się umiarkowaną toksycznością, a poszczególne działania niepożądane poddawały

się leczeniu. Skojarzenie nab-P z gemcytabiną stało się nowym standardem terapii systemowej u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki [13].

W Polsce nab-P w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki stosuje się w skojarzeniu z gemcytabiną od 2017 roku w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest podanie bardziej intensywnej chemioterapii według schematu FOLFIRINOX. Decyzja o możliwości zastosowania nab-P z gemcytabiną była zgodna z ówczesnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2014 roku oraz wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2015 roku. Nie przeprowadzono nigdy badania bezpośrednio porównującego wyniki chemioterapii według schematu FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną, co mogłoby ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych. Analizując jednak badania porównujące oba wymienione schematy z monoterapią gemcytabiną (ACCORD 11 z chemioterapią FOLFIRINOX i wspomniany MPACT z nab-P i gemcytabiną) w leczeniu pierwszej linii można odnotować, że w obu badaniach leczono podobne populacje chorych. Świadczy o tym nie tylko charakterystyka grupy, ale również niemal identyczne wyniki uzyskane w grupach kontrolnych. Podobny był odsetek chorych, którzy otrzymali leczenie drugiej linii (48% w badaniu ACCORD 11 i 40% chorych w badaniu MPACT). Mediana OS, PFS oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi były nominalnie lepsze w badaniu ACCORD 11 niż w badaniu MPACT (odpowiednio — 11,1 miesiąca, 6,4 miesiąca i 32% oraz 8,5 miesiąca, 5,5 miesiąca i 23%) [18]. Pośrednie porównanie tolerancji obu schematów wielolekowych wskazuje na częstsze występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia schematem FOLFIRINOX, co mogłoby przemawiać na korzyść nab-P z gemcytabiną, szczególnie w odniesieniu do chorych w gorszym stanie sprawności [19].

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje zastosowanie schematów wielolekowych (FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną) u chorych w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności, co oznacza 1 lub 0 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Chorzy w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) powinni otrzymywać gemcytabinę w monoterapii. Stan sprawności 3–4 w skali ECOG oraz obecność chorób współistniejących jest wskazaniem do zastosowania najlepszego leczenia objawowego [20]. Wytyczne NCCN rozróżniają populacje chorych w dobrym i złym stanie sprawności. Zgodnie z wytycznymi w pierwszej grupie zalecane jest leczenie skojarzone (FOLFIRINOX, nab-P z gemcytabiną i inne schematy, np. gemcytabina z erlotynibem), a w drugiej natomiast zaleca się monoterapię (gemcytabina, kapecytabina lub fluorouracyl) [20].

W obecnej publikacji przedstawiono wyniki analizy stosowania nab-P w polskiej populacji w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Populacja oceniana w zakresie płci i wieku odpowiada chorym leczonym w ramach badań klinicznych. Niestety, bazy danych NFZ nie obejmują pełnych i szczegółowych informacji dotyczących stanu sprawności lub innych parametrów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Unie możliwia to odniesienie uzyskanych wyników do danych z analiz podgrup, jakie przedstawiono w poszczególnych badaniach klinicznych oraz obowiązujących rekomendacji, uwzględniających stan sprawności chorych w kryteriach kwalifikujących do leczenia.

W całej analizowanej grupie 873 chorych PFS wyniósł 169 dni, a OS osiągnął 379 dni. W obu analizach nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zależności od płci, a w przypadku OS także i wieku. Jednak w obu analizach stwierdzono statystycznie istotną różnicę w zależności od roku rozpoznania z największą korzyścią w grupie chorych, u których rozpoznanie postawiono w latach 2014–2016. Wymieniona sytuacja może być wynikiem z jednej strony niewielkiej (najmniejszej!) liczebności tej grupy, a z drugiej strony braku pełnych danych dotyczących PFS i OS w bazie danych NFZ. Obserwowana statystycznie istotna poprawa PFS u chorych w najmłodszej grupie wiekowej może wynikać z podobnych przesłanek. Niemniej jednak nawet tak ograniczona analiza wskazuje, że zastosowanie nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną w ramach leczenia systemowego chorych na gruczolakoraka trzustki pozwala na uzyskanie wyników PFS i OS zbliżonych do wyników badań klinicznych.

W 2019 roku przeprowadzono w Niemczech analizę danych z rejestru raka trzustki gromadzonych prospektywnie w latach 2014–2017 w 104 ośrodkach, obejmujących łącznie 1174 chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub uogólnionego gruczolakoraka przewodowego trzustki. Mediana wieku chorych otrzymujący nab-P z gemcytabiną wynosiła 71 lat, a 64% chorych było w stanie sprawności ECOG ≥ 1 . Odpowiednie wartości u chorych otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub schemat FOLFIRINOX wynosiły 78 lat i 60 lat oraz 73% i 52%. Mediana PFS po zastosowaniu nab-P z gemcytabiną w pierwszej linii wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 5,0–6,2) [dla gemcytabiny w monoterapii i FOLFIRINOX odpowiednio 4,6 miesiąca (95% CI: 3,7–5,2) i 6,3 miesiąca (95% CI: 5,5–6,9)], a mediana OS wyniosła 9,1 (95% CI: 8,2–10,1) [dla gemcytabiny w monoterapii i FOLFIRINOX odpowiednio 6,8 (95% CI: 6,1–9,0), i 11,3 miesiąca (95% CI: 10,5–12,5)]. Autorzy badania stwierdzili, że 3 najczęściej wybierane schematy leczenia (gemcytabina, nab-P z gemcytabiną i FOLFIRINOX) stosowano w odmiennych populacjach chorych, co potwierdza, że wszystkie znajdują swoje zastosowanie w zależności od sytuacji klinicznej [16].

Z kolei według opublikowanych w 2018 roku francuskich wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia

chorych na raka trzustki, zarówno FOLFIRINOX jak i gemcytabina w skojarzeniu z nab-P są standardem leczenia pierwszej linii u chorych w dobrym stanie sprawności [21].

Rejestry i bazy danych są — obok badań klinicznych oraz badań prowadzonych w warunkach praktyki klinicznej — cennym źródłem wiedzy o rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwie różnych technologii. Podstawowym warunkiem takiej użyteczności jest systematyczne, najlepiej prospektywne, zasilanie rejestrów pełnymi, czytelnymi i wiarygodnymi danymi. Tylko wówczas analizy mogą pozwolić na poprawne wnioskowanie przydatne podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

Analizując dane gromadzone w NFZ wydaje się, że ich słaba jakość i wartość kwantytatywna może wynikać z faktu, że rejestry te służą ocenie, wnioskowaniu i decyzjom podejmowanym raczej w obszarze administracji i zarządzania zasobami, a nie są zbierane w celach związanych z praktyką kliniczną. Powyższe uwarunkowania były największym ograniczeniem prezentowanej analizy.

Podsumowanie

Nab-paklitaksel stosowany w warunkach praktyki klinicznej pozwala uzyskać podobne wyniki leczenia do znanych z badań klinicznych. Lek ma uzasadnione miejsce w algorytmie terapeutycznym chorych na zaawansowanego raka trzustki w pierwszej linii leczenia. Gromadzenie i okresowe analizowanie danych demograficznych i klinicznych mogłoby jeszcze lepiej dookreślić miejsce nab-P w terapii tej ciągle trudnej do leczenia populacji.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

B.R.: rola doradczą/konsultingową oraz granty podróże i zakwaterowanie — firmy Servier, Roche, AstraZeneca, BMS, MSD, Lilly, Pierre Fabre, Novartis.

M.K.: rola doradczą/konsultingową oraz granty podróże i zakwaterowanie — Servier, Roche, AstraZeneca, BMS.

I.R.: deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(43): 4846–4861, doi: [10.3748/wjg.v24.i43.4846](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846), indexed in Pubmed: 30487695.
- Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(7): 493–502, doi: [10.1038/s41575-021-00457-x](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x), indexed in Pubmed: 34002083.
- SEER Cancer statistics. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (10.09.2022).

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. <https://gco.iarc.fr/today> (10.09.2022).
- Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, et al. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018; 22(3): 141–150, doi: [10.5114/wo.2018.78941](https://doi.org/10.5114/wo.2018.78941), indexed in Pubmed: 30455585.
- Hawksworth G, Hales J, Martinez F, et al. Pancreatic cancer trends in Europe: epidemiology and risk factors. *Medical Studies.* 2019; 35(2): 164–171, doi: [10.5114/ms.2019.86336](https://doi.org/10.5114/ms.2019.86336).
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (10.09.2022).
- Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v56–v68, doi: [10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295), indexed in Pubmed: 26314780.
- Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer.* 2015; 46(3): 201–211, doi: [10.1007/s12029-015-9724-1](https://doi.org/10.1007/s12029-015-9724-1), indexed in Pubmed: 25972062.
- Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, et al. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 259, doi: [10.1186/s12885-020-06758-9](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06758-9), indexed in Pubmed: 32228512.
- Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, et al. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(3): 469–478, doi: [10.21037/jgo.2016.01.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.01.03), indexed in Pubmed: 27284481.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: 21561347.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369), indexed in Pubmed: 24131140.
- Abraxane® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf (10.09.2022).
- Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, et al. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(3): 469–478, doi: [10.21037/jgo.2016.01.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.01.03), indexed in Pubmed: 27284481.
- Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, et al. TPK-Group (Tumour Registry Pancreatic Cancer). Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2019; 144(5): 981–990, doi: [10.1002/ijc.31751](https://doi.org/10.1002/ijc.31751), indexed in Pubmed: 30006989.
- R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Czyżykowski R, Janiak A, Krakowska M, et al. Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka trzustki — czy refundacja nab-paklitakselu powinna zmienić dotychczasowy standard postępowania? *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.* 2017; 3(1).
- ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl 4): iv157. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations> (10.09.2022).
- <https://www.nccn.org/> (10.09.2022).
- Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Association de Chirurgie Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), Association Française de Chirurgie (AFC). Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018; 50(12): 1257–1271, doi: [10.1016/j.dld.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008), indexed in Pubmed: 30219670.

Martyna Tyszk¹, Rafał Stec

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika — przegląd piśmiennictwa i opis serii przypadków

Niraparib maintenance in newly diagnosed advanced ovarian cancer — review and case series

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tyszk M, Stec R. Niraparib maintenance in newly diagnosed advanced ovarian cancer — review and case series. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0048.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Martyna Tyszka
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Warszawa, Polska
e-mail: mtyszka@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie do praktyki klinicznej leczenia podtrzymującego inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) znacząco poprawiło wyniki leczenia pacjentek z zaawansowanym platynowrażliwym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości — nowotworem ginekologicznym związanym z największą śmiertelnością. Niraparyb jest silnym inhibitorem PARP, którego bezpieczeństwo i skuteczność oceniono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym PRIMA. Zastosowanie niraparybu wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości w porównaniu z placebo, niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz rekombinacji homologicznej. Niraparyb charakteryzuje się korzystnym profilem toksyczności, obejmującym hematologiczne działania niepożądane, którymi można zarządzać poprzez przerwanie leczenia i/lub zmniejszenie dawki, nie wpływając na skuteczność leczenia. Zastosowanie niraparybu wskazane jest u pacjentek niezależnie od statusu rekombinacji homologicznej, które odpowiedziały na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny. W niniejszym przeglądzie przedstawiono zastosowanie niraparybu u pacjentek w pierwszej linii leczenia, skupiając się przede wszystkim na danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Dodatkowo przedstawiono opis serii przypadków w celu omówienia miejsca niraparybu w praktyce klinicznej w Polsce.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie podtrzymujące, niraparyb, inhibitory PARP, syntetyczna letalność

ABSTRACT

Introducing PARP inhibitors maintenance therapy into clinical practice significantly improved treatment outcomes in patients with high-grade platinum-sensitive advanced ovarian cancer, the most lethal gynecological malignancy. Niraparib is a potent PARP inhibitor whose safety and efficacy were assessed in the placebo-controlled, randomized clinical trial PRIMA. Niraparib significantly prolonged progression-free survival in the overall population of high-grade advanced ovarian cancer regardless of *BRCA* and homologous deficiency status compared to placebo. However, the most significant benefit was observed in *BRCA* mutated and homologous recombination deficient subgroups. Niraparib has a manageable toxicity profile and is well-tolerated by patients. Most common toxicities are hematological and can be managed with drug interruption and dose reduction that do not decrease efficacy. Niraparib is recommended for patients who responded to the first-line chemotherapy with Platinum compound regardless of homologous recombination status. This review will discuss the use of niraparib in newly diagnosed advanced ovarian cancer patients focusing on its efficacy and tolerability. Additionally, a case series will be presented to further discuss this drug use in clinical practice in Poland.

Keywords: ovarian cancer, maintenance therapy, niraparib, PARP inhibitors, synthetic lethality

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 410-417

Wprowadzenie

Rak jajnika pochodzenia nabłonkowego jest piątym najczęściej występującym nowotworem u kobiet i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w tej populacji. Szacunkowa liczba nowych zachorowań na raka jajnika na całym świecie w 2020 roku wyniosła 313 959, a 207 252 chorych zmarło. Około 30% przypadków rozpoznaje się w Europie [1]. Zapaadalność na raka jajnika w Polsce jest o około 15% wyższa niż w innych krajach Unii Europejskiej — w 2018 roku odnotowano 3 734 zachorowań i 2 829 zgonów [2]. W większości przypadków chorobę rozpoznaje się w zaawansowanym stadium. Standardowe postępowanie w przypadku niskorzędnicowanego surowiczego raka jajnika (HGSOC, *high-grade serous ovarian cancer*), najczęstszego podtypu raka jajnika, obejmuje leczenie operacyjnie i chemioterapię uzupełniającą złożoną z paklitakselu i karboplatyny [3]. Odsetek odpowiedzi na leczenie początkowe wynosi 60–80%, ale ostatecznie u większości pacjentek dochodzi do nawrotu choroby. Próby poprawienia skuteczności leczenia uzupełniającego, polegające na zastosowaniu trzeciego chemioterapeutyku lub zwiększaniu gęstości dawki chemioterapeutyków w badaniach klinicznych prowadziły do zwiększania toksyczności i nie przynosiły korzyści terapeutycznych. W praktyce klinicznej w przypadku platynowrażliwego nawrotu choroby stosuje się chemioterapię drugiej i kolejnych linii opartą na pochodnych platyny lub pegylowaną liposomalną doksorubicynę, paklitaksel, gemcytabinę, etopozyd lub topotekan w przypadku nawrotu platynopornego, jednak wyniki leczenia nawrotów choroby są niezadowolające. W tym kontekście innowacyjne leczenie podtrzymujące inhibitorami polimerazy poli-(ADP-rybozy) [PARP, *poly (ADP-ribose) polymerase*] wykazało wyjątkową aktywność w raku jajnika na stałe zmieniając standardy postępowania. Niraparyb jest doustnym drobnocząsteczkowym inhibitorem PARP. W badaniu PRIMA, obejmującym 733 pacjentek z nowo rozpoznany zaawansowany rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w grupie leczonej niraparybem w porównaniu z placebo, niezależnie od obecności niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous-recombination deficiency*), chociaż większe korzyści obserwowano w podgrupie z HRD [4]. W niniejszym przeglądzie przedstawiono zastosowanie niraparybu u pacjentek z nowo rozpoznany zaawansowany rakiem jajnika, skupiając się przede wszystkim na danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Dodatkowo przedstawiono opis serii przypadków w celu omówienia miejsca niraparybu w praktyce klinicznej w Polsce.

Rekombinacja homologiczna i inhibitory PARP

Rekombinacja homologiczna (HR, *homologous recombination*) jest jednym z sześciu głównych mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA i jednym z dwóch szlaków naprawy dwuniciowych pęknięć DNA (DSBs, *double-strand DNA breaks*) [5]. W komórkach z HRD aktywny jest tylko drugi mechanizm, oparty na łączeniu niehomologicznych końców (NHEJ, *non-homologous end joining*), który jest mniej dokładny i bardziej podatny na błędy, co predysponuje do rozwoju nowotworów [6]. Niedobór rekombinacji homologicznej jest obecny w około 50% wszystkich przypadków zaawansowanego, surowiczego raka jajnika i jest następstwem mutacji lub zmian epigenetycznych w genach szlaku HR. Najczęstszymi zmianami odpowiedzialnymi za HRD są mutacje germinalne i somatyczne w genach *BRCA1* i *BRCA2*, stwierdzane nawet u 25% pacjentek [7, 8]. Inne zaburzenia odpowiedzialne za HRD obejmują zmiany między innymi w genach *PALB2*, *FANCA*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCC*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L*, *ATM*, *ATR*, *CHEK1* i *CHEK2* [5]. *BRCA1* i *BRCA2* są najszerzej badanymi genami, a ich mutacje zwiększają ryzyko zachorowania na różne nowotwory, głównie raka piersi (ryzyko w ciągu całego życia do 60–85%), ale także raka jajnika, trzustki i gruczołu krokowego [9]. U pacjentek z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2* rozpoznanie raka jajnika często stawia się w zaawansowanym stadium i młodszym wieku. W tej podgrupie chorych obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie oparte na pochodnych platyny i ogólnie lepsze jego wyniki. PARP to rodzina białek, które umożliwiają przyłączanie reszt ADP-rybozy do białek docelowych, uczestniczących w ważnych procesach komórkowych, takich jak proliferacja i apoptoza. PARP-1 i PARP-2 są najszerzej badane ze względu na ich rolę w naprawie DNA przez wycinanie zasad (BER, *base excision repair*) w przypadku jednoniciowych pęknięć DNA (SSBs, *single-stranded DNA breaks*) i naprawie DNA przez wycinanie nukleotydów (NER, *nucleotide excision repair*) [10–12]. Uważa się, że hamowanie PARP powoduje akumulację SSBs, które przekształcane są w DSBs. W związku z niewydajnymi mechanizmami naprawy DNA w przypadku HRD ma prowadzić to do procesu określanego jako syntetyczna letalność, wywołującego śmierć komórki [13]. Ostatnio zaproponowano nowe modele opisujące syntetyczną letalność związaną z zastosowaniem inhibitorów PARP i HRD, koncentrujące się na zmianie interakcji między PARP a DNA w miejscu uszkodzenia [5]. Niezależnie od dokładnego mechanizmu syntetycznej letalności związanej z hamowaniem PARP, jest to wciąż jedyny przypadek, kiedy ten teoretyczny koncept z powodzeniem wykorzystano w praktyce klinicznej.

Skuteczność kliniczna niraparybu

Niraparyb jest silnym inhibitorem PARP-1 i PARP-2, którego skuteczność po raz pierwszy zaobserwowano na liniach komórkowych z mutacją *BRCA* oraz w modelach *in vivo* [14]. Skuteczność kliniczną w nowo rozpoznanym raku jajnika potwierdzono w wielośrodkowym badaniu rejestracyjnym III fazy PRIMA, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej [4]. Do badania kwalifikowano pacjentki w wieku co najmniej 18 lat, z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem zaawansowanego, surowiczego lub endometrioidalnego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości. Zaawansowaną chorobę zdefiniowano jako III stopień zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) z obecną chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcji, brak możliwości zastosowania optymalnego leczenia cytoredukcyjnego w stopniu III lub wszystkie przypadki w IV stopniu zaawansowania. Chore, które otrzymały leczenie neoadjuwantowe nie były wykluczane z badania.

Do badania kwalifikowano chore, które po chemioterapii zawierającej pochodne platyny w liczbie od 6 do 9 cykli uzyskały częściową (PR, *partial response*) lub całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) na leczenie według kryteriów RECIST 1.1. Tkankę nowotworową oceniano pod kątem obecności HRD, zdefiniowanej jako obecność patogennej mutacji *BRCA*, uzyskanie co najmniej 42 na 100 punktów w teście *Myriad MyChoice* [wartość obliczana na podstawie analizy utraty heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*), allelicznej nierównowagi telomerycznej (TAI, *telomeric allelic imbalance*) i aberracji genomowych na dużą skalę (LST, *large scale transitions*) lub występowanie obu tych cech.

Badanie prowadzono w 181 ośrodkach w 20 krajach. W ciągu 12 tygodni po otrzymaniu ostatniego cyklu chemioterapii opartej na pochodnych platyny pacjentki przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie niraparyb lub placebo. Czynniki stratyfikacyjne randomizacji obejmowały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia, stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej oraz status rekombinacji homologicznej guza. Początkowo pacjentki otrzymywały ustaloną dawkę 300 mg raz na dobę w 28-dniowych cyklach do wystąpienia progresji choroby lub przez 36 miesięcy. Jednak odsetek pacjentek, u których konieczna była redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE, *treatment-emergent adverse event*) wyniósł 68,9%, a odsetek pacjentek wymagających zakończenia leczenia z powodu TEAE wyniósł 14,7%, w tym 3,3% z powodu małopłytkowości. Po analizie czynników predykcyjnych wystąpienia TEAE dokonano

zmiany w protokole badania, polegającej na zastosowaniu zindywidualizowanej dawki początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę u pacjentek z początkową masą ciała mniejszą niż 77 kg, początkową liczbą płytek krwi mniejszą niż 150000/ μ l lub wykazujących obie te cechy. Należy podkreślić, że skuteczność leczenia w zakresie PFS u pacjentek, u których zmniejszono dawkę, nie różniła się istotnie od pacjentek otrzymujących dawkę 300 mg [15]. W trakcie badania co 12 tygodni wykonywano tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MR) w celu oceny skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS u chorych ze stwierdzonym HRD oraz w całej populacji. Przeżycie wolne od progresji zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia obiektywnej progresji choroby w badaniu obrazowym lub do zgonu niezależnie od przyczyny. Czas przeżycia całkowitego był głównym drugorzędowym punktem końcowym. Łącznie 733 pacjentek poddano randomizacji, a 728 otrzymało leczenie.

Grupa badana oraz grupa otrzymująca placebo były dobrze zbalansowane we wszystkich podgrupach. Spośród 733 pacjentek u 373 (50,9%) stwierdzono guzy z HRD na podstawie testu *Myriad MyChoice*, w tym u 223 pacjentek stwierdzono mutacje w *BRCA*.

W całej populacji zastosowanie niraparybu związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem mediany PFS do 13,8 miesiąca w porównaniu z 8,2 miesiąca w grupie placebo ($p < 0,001$) oraz z istotnie statystycznym wydłużeniem mediany PFS w grupie z HRD [21,9 miesiąca w grupie leczonej niraparybem i 10,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$)]. W tej populacji mediana PFS u pacjentek z mutacją *BRCA* była nieco większa w porównaniu z pacjentkami z HRD, ale bez mutacji *BRCA* (tab. 1). Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe, jednak analiza pośrednia wykazała, że terapia niraparybem statystycznie istotnie zwiększyła szansę przeżycia 24 miesięcy w całej populacji i w grupie z HRD.

Skuteczność niraparybu potwierdzono niedawno w badaniu PRIME porównującym leczenie podtrzymujące niraparybem z zastosowaniem placebo w większej populacji pacjentek z zaawansowanym surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, które odpowiedziały na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W badaniu tym leczenie niraparybem statystycznie istotnie wydłużyło medianę PFS w całej populacji, niezależnie od statusu genu *BRCA* i HRD czy wyniku operacji cytoredukcyjnej (24,8 miesiąca w grupie leczonej niraparybem vs. 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo; $p < 0,001$) [16].

Bezpieczeństwo skojarzonego leczenia podtrzymującego niraparybem z bewacyzumabem u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika

Tabela 1. Skuteczność leczenia niraparybem w badaniu PRIMA

	PFS (miesiące)		HR
	Niraparib (n)	Placebo (n)	
Cała populacja	13,8 (487)	8,2 (246)	0,62 95% CI, 0,50 do 0,76
HRD	21,9 (247)	10,4 (126)	0,4395% CI, 0,31 do 0,59
BRCA _{mut}	22,1 (152)	10,9 (71)	0,40 95% CI, 0,27 do 0,62
HRD, ale bez BRCA _{mut}	19,6 (95)	8,2 (55)	0,50 95% CI, 0,31 do 0,83
HRp	8,1 (169)	5,4 (80)	0,68 95% CI, 0,49 do 0,94

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HRD (*homologous recombination deficiency*) — niedobór rekombinacji homologicznej; BRCA_{mut} — mutacja BRCA; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; HRp (*homologous recombination proficiency*) — prawidłowa rekombinacja homologiczna; n — liczba pacjentów; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 2. Wybrane działania niepożądane związane z leczeniem odnotowane w badaniu PRIMA

Działania niepożądane	Niraparyb (n = 484)	Placebo (n = 244)
	n (%)	
Wszystkie	478 (98,8)	224 (91,8)
Stopień ≥ 3	341 (70,5)	46 (18,9)
Prowadzące do redukcji dawki	343 (70,9)	20 (8,2)
Prowadzące do zakończenia leczenia	58(12)	6 (2,5)
Wybrane działania niepożądane		
Niedokrwistość		
Wszystkie stopnie	307 (63,4)	43 (17,6)
Stopień ≥ 3	150 (31,0)	4 (1,6)
Nudności		
Wszystkie stopnie	278 (57,4)	67 (27,5)
Stopień ≥ 3	6 (1,2)	2 (0,8)
Małopłytkowość		
Wszystkie stopnie	222 (45,9)	9 (3,7)
Stopień ≥ 3	139 (28,7)	1 (0,4)
Neutropenia		
Wszystkie stopnie	128 (27,5)	16 (6,6)
Stopień ≥ 3	62 (12,8)	3 (1,2)

oceniano w jednoramiennym, otwartym badaniu II fazy OVARIO, w którym uzyskano obiecujące wyniki i wykazano profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego zgodny z tymi obserwowanymi w trakcie monoterapii bewacyzumabem i niraparybem [17]. W najbliższym czasie planowane jest rozpoczęcie rekrutacji do badania III fazy, którego celem jest porównanie skuteczności leczenia podtrzymującego niraparybem w monoterapii z leczeniem podtrzymującym niraparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z rakiem jajnika w stadium FIGO III/IV (z wyjątkiem zaawansowania FIGO IIIA2 bez zajęcia węzłów chłonnych) niezależnie od statusu BRCA i wyniku operacji cytoredukcyjnej (NCT05009082).

Bezpieczeństwo i tolerancja

W badaniu PRIMA zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zwłaszcza stopnia 3. i 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), odnotowywano częściej w grupie otrzymującej niraparyb niż w grupie placebo, co jest zgodne z efektem klasy inhibitorów PARP (tab. 2).

Najczęstsze zgłaszane dolegliwości obejmowały umiarkowane nudności, zaparcia i zmęczenie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i wyższych według CTCAE były toksyczności hematologiczne: niedokrwistość u 31% pacjentek, neutropenia u 12,8% i małopłytkowość

u 28,7%. Zmniejszenie dawki z powodu TEAE konieczne było u 70,9% pacjentek otrzymujących niraparyb, a u 12% pacjentek przerwano leczenie. W badaniu PRIMA nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów PARP w raku jajnika oraz zastosowanie niraparybu w leczeniu raka jajnika w Polsce

Wytyczne najważniejszych towarzystw onkologicznych wskazują niraparyb jako opcję leczenia podtrzymującego u pacjentek z nowo rozpoznany rakiem jajnika. Według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* niraparyb jest zalecaną opcją podtrzymującego leczenia pooperacyjnego u pacjentek z rakiem jajnika w stadium FIGO II–IV z CR lub PR według kryteriów RECIST 1.1 na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, które nie otrzymywały wcześniej bewacyzumabu, niezależnie od statusu genu *BRCA* i HRD. U pacjentek z mutacją *BRCA* po leczeniu bewacyzumabem stosowanie niraparybu jest wskazane, jeśli nie jest dostępne leczenie skojarzone bewacyzumabem i olaparybem [18]. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) zaleca stosowanie niraparybu przez

36 miesięcy u pacjentek z rakiem jajnika w stadium FIGO III i IV, z HRD, z CR lub PR po pierwotnej chemioterapii bez bewacyzumabu. W przypadku negatywnego lub nieznanego statusu HRD decyzję o leczeniu niraparybem należy podjąć indywidualnie, z uwagi na brak danych dotyczących odległych wyników w tej grupie chorych [19]. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) wszystkim pacjentkom z nowo rozpoznany surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika w stadium III–IV o wysokim stopniu złośliwości, z CR lub PR po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny należy zaproponować leczenie podtrzymujące niraparybem, natomiast u chorych z mutacjami *BRCAl/2* należy stosować olaparyb [20].

Od 1 stycznia 2022 roku niraparyb jest dostępny w Polsce dla pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego (FIGO III i IV) raka jajnika lub jajowodu o wysokim stopniu złośliwości oraz pierwotnym rakiem otrzewnej niezależnie od statusu genu *BRCA* lub HRD, które odpowiedziały na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego przedstawiono w tabeli 3. Leczenie w maksymalnej dawce 300 mg na dobę należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii i może ono trwać do 36 miesięcy.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego dotyczącego leczenia niraparybem

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Zaawansowany rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości w stadium: — FIGO III z mutacją <i>BRCA1/2</i> niezależnie od wyniku pierwotnej operacji cytoredukcyjnej lub — FIGO III po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej lub — FIGO III lub IV po chemioterapii neoadiuwantowej lub — FIGO IV	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Karmienie piersią Progresa choroby Utrzymujące się działania niepożądane stopnia 3. Każda choroba, która w ocenie lekarza uniemożliwia przeprowadzenie leczenia
PR lub CR według kryteriów RECIST 1.1 po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny Stan sprawności ogólnej w skali ECOG 0–1 Wiek powyżej 18 lat Stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl WBC $\geq 3000/\mu\text{l}$ ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$ Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ Stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN (z wyłączeniem pacjentek z zespołem Gilberta) ALT i AST $< 2,5 \times$ GGN (< 5 w przypadku przerzutów do wątroby) Stężenie kreatyniny $< 1,5 \times$ GGN Pacjentka nie jest w ciąży	

ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilii; AST (*aspartate transaminase*) — transaminaza asparaginianowa; ALT (*alanine transaminase*) — transaminaza alaninowa; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system*) — system klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa; GGN — górna granica normy; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; WBC (*white blood count*) — liczba białych krwinek

Opis serii przypadków

Przed rokiem 2022 chore leczone się w Klinice Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego miały możliwość uczestniczenia w programie rozszerzonego dostępu (EAP, *expanded access program*), oferującym niraparyb pacjentkom chorym na zaawansowanego platinowrażliwego raka jajnika. Kryteria włączenia do programu obejmowały wiek (≥ 18 lat), rozpoznanie zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, uzyskanie PR lub CR według RECIST 1.1 po chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny, prawidłową funkcję szpiku kostnego (liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, liczba płytki krwi $\geq 100,000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl), prawidłową czynność wątroby i nerek. Kryteria wykluczenia obejmowały ciężką, niekontrolowaną chorobę, toksyczność hematologiczną stopnia ≥ 3 utrzymującą się dłużej niż 4 tygodnie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), kwalifikację lub aktualny udział w badaniu klinicznym z użyciem niraparybu, ciążę i karmienie piersią.

Od stycznia do kwietnia 2021 roku do programu włączono cztery pacjentki. U wszystkich rozpoznano zaawansowanego, surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości (w stopniach zaawansowania od FIGO IIIA do FIGO IVB), u jednej pacjentki stwierdzono mutację *BRCA1*, a u kolejnej HRD związane z LOH. Wszystkie chore zostały poddane pierwotnemu leczeniu cytoredukcyjnemu i otrzymały od 6 do 8 cykli uzupełniającej chemioterapii z karboplatiną i paklitakselem, uzyskując PR lub CR według RECIST 1.1. U wszystkich pacjentek leczenie niraparybem rozpoczęto od indywidualizowanej dawki początkowej 200 mg raz na dobę. Pacjentki poinstruowano, aby w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności lek przyjmowały przed snem. U dwóch chorych konieczna była redukcja dawki z powodu małopłytkowości stopnia 2. według CTCAE podczas pierwszego cyklu oraz z powodu niedokrwistości stopnia 3. według CTCAE, wymagającej transfuzji koncentratu krwinek czerwonych po zakończeniu dziewiątego cyklu. Jedna pacjentka skarżyła się również na podwójne widzenie i utrzymujące się od kilku dni umiarkowane bóle głowy. Podobne objawy występowały u niej dwukrotnie w ostatnich latach. Pacjentkę poddano szczegółowemu badaniu okulistycznemu, które nie wykazało przyczyny zgłaszanych objawów. Konsultujący neurolog zlecił wykonanie MR mózgu, w którym nie stwierdzono cech przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), krwawienia ani zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii

(PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Podwójne widzenie ustąpiło bez leczenia przyczynowego w trakcie tygodniowej przerwy w przyjmowaniu niraparybu. Pacjentce ponownie podano zmniejszoną dawkę 100 mg, nie obserwując nawrotu objawów.

Bezpieczeństwo leczenia oceniano co tydzień podczas pierwszego cyklu, wykonując badanie morfologii krwi, a następnie co miesiąc, wykonując badania morfologii krwi, czynności wątroby i nerek oraz oznaczenie stężenia Ca-125 w krwi. Badanie TK wykonywano co 3–6 miesięcy. W momencie oddawania publikacji do druku wszystkie chore pozostawały wolne od nawrotu choroby (czas leczenia 16–18 miesięcy).

Charakterystykę pacjentek i zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli 4.

Dyskusja

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów PARP, terapia niraparybem wiąże się z istotnymi korzyściami dla chorych leczonych w pierwszej linii z powodu zaawansowanym raka jajnika i jego stosowanie należy rozważyć u każdej chorej, która uzyskała odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny. Niraparyb charakteryzuje się dobrym profilem tolerancji, ocenianym na podstawie informacji uzyskanych od pacjentek. W badaniu PRIMA nie stwierdzono pogorszenia jakości życia na podstawie kwestionariuszy dedykowanych chorym na raka jajnika, to jest kwestionariuszy *Functional Assessment of Cancer Therapy — Ovarian Symptom Index* (FOSI), EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) oraz EORTC-QLQ-C30/OV28 [4]. Przedstawione doświadczenia własne z niraparybem także wskazują na bardzo dobrą tolerancję leczenia

Największym problemem w trakcie leczenia niraparybem jest toksyczność hematologiczna nierzadko prowadząca do zmniejszenia dawki leku. Retrospektywna analiza wcześniejszego badania NOVA oceniającego skuteczność niraparybu w leczeniu nawrotowego raka jajnika wykazała, że mniejsza masa ciała i liczba płytek krwi są czynnikami predykcijnymi toksyczności hematologicznej i redukcji dawek. Na podstawie tych obserwacji zmieniono protokół badania PRIMA w celu uwzględnienia indywidualizacji dawki początkowej. W grupie z indywidualną dawką początkową nie odnotowano zmniejszenia skuteczności leczenia [21].

Od czasu wprowadzenia niraparybu do praktyki klinicznej zgłaszano obawy dotyczące zwiększonego ryzyka rozwoju wtórnych chorób hematologicznych — MDS i AML. Jeden przypadek wystąpienia MDS u chorej leczonej niraparybem stwierdzono w badaniu PRIMA [4]. Poza badaniem PRIMA zachorowania na AML i MDS u pacjentek otrzymujących niraparyb w monoterapii lub terapii skojarzonej zgłaszano w okresie od 0,5 miesiąca

Tabela 4. Charakterystyka pacjentek leczonych niraparybem w ramach EAP

Wiek	48	44	64	57
HRD	Tak	Nie	Tak	Nie
BRCA _{mut}	Tak	Nie	Nie	Nie
FIGO stage	IVA	IIIA	IIIC	IIIC
Interwencja chirurgiczna	Pierwotna operacja cytoredukcyjna — R1	Pierwotna operacja cytoredukcyjna — R0	Pierwotna operacja cytoredukcyjna — R1	Pierwotna operacja cytoredukcyjna — R1
Chemioterapia	6 cykli CBDCA + PXL	6 cykli CBDCA + PXL	8 cykli CBDCA + PXL	6 cykli CBDCA + PXL
Dawka początkowa	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Poważne zdarzenia niepożądane	Małopłytkowość G3	Nie	Niedokrwistość G3	Nie
Redukcja dawki	Tak	Nie	Tak	Nie
Czas leczenia (miesiące)	19	17	17	16

HRD (*homologous recombination deficiency*) — niedobór rekombinacji homologicznej; BRCA_{mut} — mutacja BRCA; CBDCA — karboplatyna; PXL — paklitaksel

do ponad 4,9 roku leczenia (łącznie 15 przypadków na 1785 pacjentek). Wszystkie przypadki były wtórnymi MDS/AML rozpoznanymi u pacjentek po zastosowaniu chemioterapii, w tym pochodnych platyny i innych leków powodujących uszkodzenia DNA [22]. W najnowszej metaanalizie z 2021 roku, przeanalizowano 28 badań klinicznych z randomizacją, oceniających skuteczność inhibitorów PARP. Wykazano, że leczenie inhibitorami PARP było związane ze zwiększeniem ryzyka rozwoju MDS i AML z zachorowalnością wynoszącą 0,73% w porównaniu z 0,47% w grupie placebo [23]. Innym problemem zgłaszanym przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicine Agency*) jest ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego — w 3. lub 4. stopniu wystąpiło u 6% pacjentek otrzymujących niraparyb w badaniu PRIMA. W związku z tym zaleca się cotygodniowe monitorowanie ciśnienia tętniczego przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co miesiąc przez pierwszy rok [22].

Skargi na podwójne widzenie zgłaszane przez opisywaną wyżej chorą wywołały obawy dotyczące możliwości wystąpienia zespołu PRES — rzadkiego, odwracalnego zaburzenia neurologicznego, charakteryzującego się szybko narastającymi objawami obejmującymi ból głowy, drgawki, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z nadciśnieniem lub bez. Etiologia tego zespołu jest złożona, a jego występowanie obserwowano po leczeniu wieloma lekami onkologicznymi, między innymi bewacyzumabem, inhibitorami kinaz tyrozynowych, gemcytabiną i cisplatyną. W przypadku podejrzenia klinicznego, rozpoznanie potwierdzone jest badaniem MR mózgowia. W badaniach klinicznych i obserwacjach porejestracyjnych występowanie PRES zgłaszano już w ciągu pierwszego miesiąca leczenia niraparybem. Szacuje się jednak, że całkowita zachorowalność jest mniejsza niż 0,1%, a w badaniu PRIMA nie odnotowano żadnego przypadku PRES [22].

Informacje o artykule i deklaracje

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](https://doi.org/10.3322/caac.21660), indexed in Pubmed: [33538338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/).
- Didkowska J, Wojciechowska U, Michalek IM, et al. Cancer incidence and mortality in Poland in 2019. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 10875, doi: [10.1038/s41598-022-14779-6](https://doi.org/10.1038/s41598-022-14779-6), indexed in Pubmed: [35760845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35760845/).
- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi24–vi32, doi: [10.1093/annonc/mdt333](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt333), indexed in Pubmed: [24078660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078660/).
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391–2402, doi: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962), indexed in Pubmed: [31562799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/).
- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017; 355(6330): 1152–1158, doi: [10.1126/science.aam7344](https://doi.org/10.1126/science.aam7344), indexed in Pubmed: [28302823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/).
- Kim H, Ahn S, Kim H, et al. The prevalence of homologous recombination deficiency (HRD) in various solid tumors and the role of HRD as a single biomarker to immune checkpoint inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 148(9): 2427–2435, doi: [10.1007/s00432-021-03781-6](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03781-6), indexed in Pubmed: [34510272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510272/).
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2654–2663, doi: [10.1200/JCO.2011.39.8545](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8545), indexed in Pubmed: [22711857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711857/).
- Ratajska M, Koczkowska M, Żuk M, et al. Detection of mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(60): 101325–101332, doi: [10.18632/oncotarget.20722](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20722), indexed in Pubmed: [29254167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254167/).
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(11): 812–822, doi: [10.1093/jnci/djt095](https://doi.org/10.1093/jnci/djt095), indexed in Pubmed: [23628597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23628597/).
- Amé JC, Spenlehauer C, Murcia Gde. The PARP superfamily. *BioEssays.* 2004; 26(8): 882–893, doi: [10.1002/bies.20085](https://doi.org/10.1002/bies.20085).

11. Caldecott KW, Aoufouchi S, Johnson P, et al. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular, nick-sensor' in vitro. *Nucleic Acids Res.* 1996; 24(22): 4387–4394, doi: [10.1093/nar/24.22.4387](https://doi.org/10.1093/nar/24.22.4387), indexed in Pubmed: [8948628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8948628/).
12. Flohr C, Bürkle A, Radicella JP et al. Poly(ADP-ribosyl)ation accelerates DNA repair in a pathway dependent on Cockayne syndrome B protein. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31(18): 5332–5337, doi: [10.1093/nar/gkg715](https://doi.org/10.1093/nar/gkg715), indexed in Pubmed: [12954769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12954769/).
13. O'Neil NJ, Bailey ML, Hieter P. Synthetic lethality and cancer. *Nat Rev Genet.* 2017; 18(10): 613–623, doi: [10.1038/nrg.2017.47](https://doi.org/10.1038/nrg.2017.47), indexed in Pubmed: [28649135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649135/).
14. Jones P, Altamura S, Boueres J, et al. Discovery of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors. *J Med Chem.* 2009; 52(22): 7170–7185, doi: [10.1021/jm901188v](https://doi.org/10.1021/jm901188v), indexed in Pubmed: [19873981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19873981/).
15. Berek JS, Matulonis JA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1784–1792, doi: [10.1093/annonc/mdy181](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy181), indexed in Pubmed: [29767688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767688/).
16. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (LBA 5). *Gynecologic Oncology.* 2022; 166: S50–S51, doi: [10.1016/s0090-8258\(22\)01298-7](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(22)01298-7).
17. Hardesty M, Krivak T, Wright G, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol.* 2022; 166(2): 219–229, doi: [10.1016/j.ygyno.2022.05.020](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.05.020), indexed in Pubmed: [35690498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690498/).
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
18. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
19. Colombo N, Ledermann JA. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1300–1303, doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.004), indexed in Pubmed: [34293462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293462/).
20. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38(30): 3468–3493, doi: [10.1200/JCO.20.01924](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01924), indexed in Pubmed: [32790492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790492/).
21. Mirza M, Martin AG, Graybill W, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 6050–6050, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6050](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6050).
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-004249-x-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
23. Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol.* 2021; 8(2): e122–e134, Erratum in: *Lancet Haematol.* 2021;8(2): e105, doi: [10.1016/s2352-3026\(20\)30360-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30360-4), indexed in Pubmed: [33347814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347814/).

Adam Płuzański¹, Andrzej Tysarowski², Maciej Kawecki³, Jakub Kucharz⁴, Kinga Winiarczyk¹, Maciej Krzakowski¹

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Zakład Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji w codziennej praktyce klinicznej

Use of next-generation sequencing in daily routine practice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Płuzański A, Tysarowski A, Kawecki M, et al. Use of next-generation sequencing in daily routine practice. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/2023.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Adam Płuzański
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: Adam.Pluzanski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Rozwój technik diagnostyki molekularnej i zastosowanie leków ukierunkowanych na poszczególne zaburzenia genetyczne stanowi istotny przełom w leczeniu nowotworów. Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) umożliwia ocenę wielu markerów genetycznych oraz wielu klas mutacji w jednym badaniu i z jednej porcji materiału tkankowego lub komórkowego. Niniejsza praca jest przeglądem aktualnych wskazań i wartości wykonywania badań NGS oraz możliwości zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie w poszczególnych nowotworach. Przedstawiono również rekomendacje ekspertów Grupy Precyzyjnej Onkologii ESMO z uwzględnieniem skali przydatności klinicznej obserwowanych zaburzeń genetycznych.

Słowa kluczowe: sekwencjonowanie następnej generacji, leczenie ukierunkowane molekularnie, zalecenia ekspertów

ABSTRACT

Development in molecular diagnosis and implementation of mutation-driven targeted therapy became a milestone in a cancer treatment. Next-generation sequencing allows sequencing of a high number of nucleotides in a short time frame and from limited quantity of pathology or cytology specimen. This is a review of actual indications, utility of next-generation sequencing and availability of targeted therapies in different neoplasms. We present the European Society for Medical Oncology Precision Medicine Working Group recommendations about tumour multigene sequencing use with Scale for Clinical Actionability of molecular Targets ranking determined for each alteration.

Keywords: next-generation sequencing, targeted therapy, experts recommendations

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 418–426

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) jest obecnie najbardziej zaawansowaną metodą biologii molekularnej wykorzystywaną w diagnostyce genetycznej. Podstawową zaletą NGS jest możliwość oceny wielu markerów genetycznych oraz wielu klas mutacji w jednym badaniu i z jednej porcji materiału tkankowego lub komórkowego. Wraz z poznawaniem

biologii molekularnej nowotworów przyspiesza rozwój leczenia ukierunkowanego molekularnie. Jednak dostępność leków aktywnych w obserwowanych zaburzeniach genetycznych jest różna dla poszczególnych nowotworów litych. Niniejszy artykuł stanowi przegląd aktualnych wskazań do wykorzystania NGS w codziennej praktyce klinicznej z uwzględnieniem zaleceń Grupy Precyzyjnej Onkologii Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*).

Metodologia wykonywania sekwencjonowania następnej generacji

Materiał do badań genetycznych, pobrany po uprzednim uzyskaniu pisemnej zgody chorego na diagnostyczne badanie genetyczne, powinien być kierowany bezpośrednio do oceny patomorfologicznej, która określa jego przydatność do badań molekularnych i pozwala na wybór optymalnej próbki z uwzględnieniem jakości i ilości materiału oraz zawartości komórek nowotworowych. Materiałem diagnostycznym jest najczęściej tkanka zatopiona w bloczku parafinowym oraz — alternatywnie — preparaty cytologiczne (cytobloki lub rozmazy na szkiełkach) lub w wybranych wskazaniach krążące we krwi DNA nowotworu (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Przed przystąpieniem do analizy molekularnej z bloczka parafinowego wykonywany jest preparat histopatologiczny, który umożliwia weryfikację morfologiczną pod kątem zawartości i lokalizacji komórek nowotworowych w preparacie. Badane preparaty powinny zawierać nie mniej niż 20% utkania nowotworowego. Ilość kwasów nukleinowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy NGS, w zależności od producenta testu, wynosi średnio około 200 ng DNA/RNA. Kluczowa jest jakość wyizolowanych kwasów nukleinowych. Ocena ilościowa powinna opierać się na pomiarze przy użyciu fluorymetru wykorzystującym specyficzne barwniki wiążące się z DNA/RNA. Ocena jakości (integralność i obecność inhibitorów reakcji enzymatycznych) mierzona jest za pomocą dedykowanych testów jakościowych metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (qPCR, *polymerase chain reaction*).

Zmiany genetyczne ocenianie mogą być na poziomie RNA i DNA. Należy podkreślić, że w przypadku identyfikacji fuzji genowych obecnie złotym standardem jest metoda NGS, oceniająca zmiany genetyczne na poziomie RNA. Podstawowymi zaletami przemawiającymi za identyfikacją fuzji genowych tą metodą są: wysoka czułość i specyficzność, możliwość identyfikacji wielu fuzji genowych w jednym badaniu, możliwość identyfikacji partnerów fuzyjnych oraz dokładnych miejsc pęknięć w zidentyfikowanych partnerach fuzyjnych, możliwość oceny, czy zidentyfikowana fuzja zawiera się w ramce odczytu (wariant patogeny — funkcjonalny lub niefunkcyjny bez znaczenia klinicznego). Poza mutacjami punktowymi, małymi delecjami/insercjami i fuzjami genowymi możliwe jest także zbadanie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) oraz ładunku mutacyjnego guza (liczba mutacji na 1 milion par zasad genomu nowotworowego; TMB, *tumor mutations burden*), a także sygnatury genomowej deficytu rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*).

Wyniki badania NGS, w przypadkach zidentyfikowania rzadkiego wariantu mutacji lub nie raportowanego

dotąd wariantu fuzyjnego, powinny być potwierdzone inną metodą. Do potwierdzania zmian zwykle stosuje się sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera, które może weryfikować warianty na DNA lub łączy fuzyjne na cDNA.

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego i patomorfologa oraz opis i zakres zastosowanej metody. Laboratorium wystawiające wynik powinno posiadać potwierdzenie posiadania aktualnej certyfikacji europejskiego programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości badań dla danego testu. Wyniki badań NGS powinny być dostępne w ciągu 20 dni roboczych od momentu dostarczenia preparatu do laboratorium medycznego.

Badania genetyczne muszą być wykonywane z wykorzystaniem aparatury posiadającej pełną dokumentację napraw, walidacji i corocznych przeglądów (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku [1]). Laboratorium musi spełniać wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [2].

Ocena wartości badań sekwencjonowania następnej generacji w praktyce klinicznej

Wskazania i wartość wykonywania badań NGS w poszczególnych nowotworach była przedmiotem rekomendacji ekspertów Grupy Precyzyjnej Onkologii ESMO [3]. Oceniano wskazania do wykonywania NGS w codziennej praktyce klinicznej w porównaniu do dotychczas stosowanych metod diagnostyki molekularnej. Na podstawie przeprowadzonych analiz zaklasyfikowano poszczególne zaburzenia genetyczne w trzystopniowej skali przydatności klinicznej ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability*) w zależności od dostępności odpowiedniego leku w codziennej praktyce klinicznej (tab. 1 i 2). Wykonując badanie NGS należy mieć na uwadze większy koszt tej procedury w porównaniu do prostszych metod diagnostyki molekularnej. Dotyczy to szczególnie wskazań, w których dostępność leków ukierunkowanych na poszczególne szlaki molekularne jest ograniczona.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Mutacje aktywujące w genie *EGFR* były zbadane jako pierwsze i stanowiły podstawę postępu w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym [4]. W przypadku najczęstszych mutacji aktywujących, takich jak delecja w eksonie 19. oraz mutacja punktowa

Tabela 1. Skala przydatności klinicznej obserwowanych zaburzeń genetycznych

Poziom ESCAT	Definicja
I	Lek ma potwierdzoną w badaniach klinicznych aktywność w danym zaburzeniu molekularnym i jest stosowany w praktyce klinicznej
II	Aktywność leku stwierdzono w badaniach klinicznych fazy I i II lub w retrospektywnych analizach badań z randomizacją
III	Aktywność leku jest obserwowana w zaburzeniach genetycznych w innym wskazaniu
IV	Obserwowane w fazie badań przedklinicznych zaburzenia genetyczne potencjalnie możliwe do leczenia

ESCAT — ESMO Scale for Clinical Actionability

Tabela 2. Poziomy ESCAT dla wybranych zaburzeń molekularnych w różnych nowotworach

Rozpoznanie	Zaburzenie genetyczne	Poziom ESCAT
NDRP	<i>EGFR</i> — del19, L858R, nabyta T790M ekson 20., inne (G719X ekson 18, L861Q ekson 21., S768I ekson 20.)	I
	<i>ALK</i> , <i>MET</i> ekson 14., <i>BRAF</i> V600E, <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>RET</i>	
	<i>EGFR</i> — insercje ekson 20. Amplifikacja <i>MET</i> , <i>KRAS</i> G12C, <i>HER2</i>	II
Rak gruczołu krokowego	<i>BRCA 1 i 2</i> , MSI-H	I
	<i>PTEN</i> , <i>ATM</i> , <i>PALB2</i>	II
Rak dróg żółciowych	<i>FGFR2</i> , <i>IDH1</i> , <i>NTRK</i> ,	I
	<i>BRAF</i> V600E	II

ESCAT — ESMO Scale for Clinical Actionability

w eksonie 21. (L858R), aktywność wykazują wszystkie 3 generacje inhibitorów kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib oraz ozymertynib). Wiele badań z randomizacją udowodniło skuteczność wymienionych leków w przypadku obecności mutacji genu *EGFR* [5–7]. W przypadku rzadkich mutacji obejmujących eksony 18–21 genu *EGFR* (G719X ekson 18, L861Q ekson 21., S768I ekson 20.) w kilku badaniach bez randomizacji wykazano wpływ na wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) po zastosowaniu afatynibu i ozymertynibu [8, 9]. W grupie chorych z insercją w eksonie 20. genu *EGFR* wykazano skuteczność w zakresie wpływu na PFS mobocertynibu [10]. Lek uzyskał rejestrację FDA do leczenia chorych na NDRP z insercją w eksonie 20. po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Lekiem posiadającym europejskie dopuszczenie do obrotu w tym wskazaniu jest amiwantamab. W badaniu fazy drugiej wśród chorych leczonych amiwantamabem po niepowodzeniu chemioterapii obserwowano 40% obiektywnych odpowiedzi i medianę czasu do progresji choroby 8,3 miesiąca [11].

U chorych z progresją choroby w trakcie stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej pierwszej lub drugiej generacji należy zawsze ocenić występowanie mutacji oporności T790M w eksonie 20. Potwierdzenie występowania tego zaburzenia stanowi wskazanie do leczenia ozymertynibem [12].

Kolejnym zaburzeniem molekularnym ocenianym w diagnostyce zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP jest rearanżacja w genie *ALK*. W wielu badaniach z randomizacją potwierdzono skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* u chorych z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* [13–16]. W praktyce klinicznej stosowane są obecnie 3 generacje inhibitorów szlaku *ALK* — kryzotynib, alektynib, brygatynib, certynib i lorlatynib.

U chorych na zaawansowanego NDRP, u których występuje mutacja prowadząca do pominięcia eksonu 14. genu *MET* (*MET*ex14) potwierdzono skuteczność w postaci znaczącego wzrostu odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) tepotylnibu i kapmatynibu [17, 18]. Oba leki uzyskały rejestrację europejską do stosowania u chorych z mutacją w eksonie 14. genu *MET* po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Mutacja V600E w genie *BRAF* występuje u 2% chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP. U chorych z wymienionej grupy wykazano skuteczność skojarzenia dabrafenibu z trametynibem [19].

U chorych z fuzją genów *NTRK* potwierdzono w badaniach I i II fazy (STARTRK-1, STARTRK-2) skuteczność entrektynibu, który uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicine Agency*) [20]. Lek wykazuje również aktywność u chorych z fuzją genu *ROS1*.

Mutacja G12C w genie *KRAS* występuje u około 12% chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP. Skuteczność sotorasibu w leczeniu chorych na NDRP z obecną mutacją G12C genu *KRAS* po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii oceniano w badaniu CodeBreak100 [21] i CodeBreak200, którym porównano skuteczność leku z docetakselem. W około 18-miesięcznej obserwacji potwierdzono poprawę PFS (HR 0,66; 95% CI 0,51–0,86; $p = 0,002$) i ORR (28,1 wobec 13,2%) po zastosowaniu sotorasibu wobec docetakselu [22]. Kolejnym lekiem aktywnym w tej grupie chorych jest adagrasib, który był przedmiotem badania 1/2 fazy KRYSTAL w populacji chorych z mutacją w genie *KRAS* po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi objektywnej, który wyniósł 42,9%, a mediana czasu do progresji choroby 6,5 miesiąca i czasu przeżycia całkowitego 11,7 miesiąca [23]. W badaniu I/II fazy seliperkatynib drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy RET wykazał skuteczność w postaci zwiększonego odsetka odpowiedzi objektywnej (ORR, *objective response rate*) u chorych na NDRP z obecnością fuzji genu *RET* [24]. Mutacje w obrębie receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*HER2*, *human epidermal growth factor receptor 2*) będącego jednym z rodziny białkowych receptorów EGFR występują u około 3% chorych na NDRP. W tej populacji chorych po niepowodzeniu chemioterapii potwierdzono skuteczność immunokoniugatu trastuzumab derukstekan. Odsetek odpowiedzi objektywnej, będący pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu 2. fazy wyniósł 55%, a średni czas do progresji choroby 8,2 miesiąca [25].

Biorąc pod uwagę wzrastającą ilość zaburzeń molekularnych ocenianych przy kwalifikacji do leczenia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP i możliwość zastosowania odpowiedniego leczenia ukierunkowanego molekularnie w codziennej praktyce klinicznej zasadne wydaje się stosowanie NGS, co jest zgodne z zaleceniami ESMO rekomendującymi wykonywanie badania NGS u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w celu wykrycia możliwych do leczenia zmian molekularnych I poziomu ESCAT. W przypadku dostępności odpowiednich leków badanie NGS powinno także obejmować szerszy profil genów.

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Niewątpliwy postęp w leczeniu chorych na nowotwory układu moczowego wynika między innymi z wprowadzenia do praktyki klinicznej coraz doskonalszych metod diagnostycznych oraz szeregu nowych strategii terapeutycznych. Te ostatnie obejmują m.in. zastosowa-

nie tzw. nowoczesnych leków hormonalnych na różnych etapach leczenia chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego [26], leków ukierunkowanych molekularnie oraz leków immunokompetentnych u chorych na raka nerkowokomórkowego [27], zaś u chorych na raka urotelialnego immunoterapii i koniugatów przeciwciało-cytostatyk oraz leków ukierunkowanych molekularnie [28]. Należy jednak pamiętać, iż nie wszyscy chorzy odnoszą korzyści z leczenia, które dodatkowo może być okupione znaczną toksycznością, stąd niezwykle istotne jest poszukiwanie biomarkerów pozwalających na personalizację postępowania.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego

Badania molekularne wskazują, że u około 30% chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) stwierdza się zaburzenia w genach naprawy DNA. U około 12% chorych obecne są mutacje germinalne, zaś częstość występowania mutacji somatycznych wzrasta wraz z progresją choroby [29]. W związku z powyższym oceniono skuteczność inhibitorów PARP [polimerazy poli(ADP-rybozy)] w tym wskazaniu. Na podstawie badania PROfound zarejestrowano w olaparyb [26]. Podkreślić należy odmienną rejestrację EMA (leczenie chorych na opornego na kastrację przerzutowego raka gruczołu krokowego z potwierdzoną mutacją germinálną lub somatyczną w genach *BRCA1* lub *BRCA2*) oraz FDA (mCRPC z obecnością geminalnych lub somatycznych mutacji w genach naprawy na drodze rekombinacji homologicznej (HRR, *homologous recombination repair*). Kolejny inhibitor PARP — rukaparyb otrzymał przyspieszoną rejestrację FDA u chorych na mCRPC z mutacją w genie *BRCA1/2* po wcześniejszym stosowaniu nowych leków hormonalnych oraz docetakselem [27]. Lek nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu przez EMA.

Potencjalną opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC mogą być również skojarzenia inhibitorów PARP z nową hormonoterapią (np. abirateron lub enzalutamid). W badaniu PROpel oceniano skojarzenie octanu abirateronu z olaparybem w porównaniu do octanu abirateronu z placebo — w populacji ogólnej stwierdzono medianę rPFS dłuższą o ponad 8 miesięcy (HR 0,66; 95% CI 0,54–0,81) [30]. W analizie podgrup większą korzyść stwierdzono u chorych z mutacjami w genach naprawy HRR. Dane dotyczące OS są niedojrzałe. W badaniu MAGNITUDE korzyść ze skojarzenia niraparybu z octanem abirateronu obserwowano u chorych z mutacjami w genach *HRR* przy czym była ona większa u chorych z mutacjami w genach *BRCA1* oraz *BRCA2* [31]. W krajach, w których możliwe jest zastosowanie inhibitorów PARP w tym wskazaniu zalecane jest badanie NGS u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego (rekomendacja I).

Rak urotelialny

Rokowanie chorych na przerzutowego raka urotelialnego (mUC, *metastatic urothelial cancer*) pozostaje złe. Podstawę leczenia stanowi chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (preferowana cisplatyna), która pozwala na krótkotrwałe uzyskanie kontroli choroby u większości chorych (pierwotna oporność na leczenie — około 20% chorych) [32]. Wydłużenie OS możliwe jest dzięki zastosowaniu podtrzymującej immunoterapii [33].

Lekiem ukierunkowanym molekularnie, zarejestrowanym przez FDA w leczeniu chorych na mUC jest erdafitynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*). Szlak FGF związany jest z proliferacją, migracją oraz inwazyjnością komórek nowotworowych. Mutacje lub rearanżacje stwierdza się u około 20% chorych na mUC, przy czym znacząco częściej w raku urotelialnym górnych dróg moczowych. Zastosowanie erdafitynibu u chorych ze wspomnianymi zaburzeniami, wcześniej otrzymujących leczenie systemowe skutkowało w badaniu rejestracyjnym odsetkiem odpowiedzi obiektywnych wynoszącym około 40% [34]. Testem rutynowo zalecanym przez w diagnostyce jest RT-PCR.

Rak nerkowokomórkowy

W leczeniu systemowym chorych na raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal-cell carcinoma*) dokonał się postęp związany z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory wielokinazowe) i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (stosowanych samodzielnie lub w skojarzeniu) oraz postępowania sekwencyjnego. Dotychczas nie określono molekularnych czynników predykcyjnych dla wspomnianych terapii. Warto jednak zwrócić uwagę, że u około 13% chorych na raka brodawkowatego stwierdza się nadekspresję kinazy MET. W leczeniu chorych na RCC z wymienionym zaburzeniem — na podstawie wyników badania SWOG1500 (PAPMET) — preferowany jest kabozantynib z uwagi na aktywność wobec wspomnianego szklaku HGF/MET [35]. Warto zwrócić uwagę, że inhibitor MET, sawolitynib, porównany w badaniu SAVOIR z sunitynibem nie był znamienne skuteczniejszy i nie jest zarejestrowany w leczeniu chorych na RCC [36]. Brak jest rekomendacji ESCAT w odniesieniu do diagnostyki genetycznej chorych na RCC.

Rak piersi

Ze względu na dostępność rutynowych metod diagnostycznych (badanie RT-PCR, badania immunohistochemiczne), które umożliwiają kwalifikowanie do leczenia ukierunkowanego molekularnie, diagnostyka z wykorzystaniem NGS na materiale nowotworowym u chorych na raka piersi nie jest zalecana w rutynowej

praktyce klinicznej [3]. Natomiast ocena zmian germinalnych w genach *BRCA1/2* metodą NGS jest już powszechnym standardem diagnostycznym, mającym na celu kwalifikację do terapii celowanych lub modyfikację tradycyjnych schematów leczenia.

Rak jajnika

Z uwagi na większą wrażliwość na inhibitory PARP u chorych na raka jajnika z obecnością mutacji *BRCA1/2*, zalecenia ESCAT dopuszczają możliwość rutynowego zastosowania paneli wielogenowych NGS celem identyfikacji tej populacji [3]. Istotną rolę odgrywa w tym przypadku badanie NGS oceniające, poza statusem genów *BRCA1/2*, tak zwaną sygnaturę genomową HRD. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że korzyść z zastosowania inhibitorów PARP u chorych na raka jajnika jest prawdopodobnie niezależna od statusu *BRCA1/2*, co zmniejsza praktyczną korzyść wynikającą z wykorzystania NGS [37].

Nowotwory układu pokarmowego

Od prawie dwóch dekad leki ukierunkowane molekularnie są istotnym elementem leczenia niektórych nowotworów złośliwych układu pokarmowego [38]. Początkowo dotyczyło to wybranych nowotworów (rak jelita grubego lub rak wątrobowokomórkowy), jednak pojawiające się nowe cele molekularne poszerzyły zakres wskazań. Konieczność wykrycia odpowiednich biomarkerów, niezbędna dla odniesienia korzyści przy zastosowaniu części leków, doprowadziła do upowszechnienia szczegółowej diagnostyki molekularnej (w tym NGS). Jednocześnie rutynowe zastosowanie wielogenowych paneli w praktyce klinicznej jest ograniczone do części chorych z nowotworami układu pokarmowego.

Rak jelita grubego

Współczesne leczenie chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego lub odbytnicy opiera się o wykorzystanie biomarkerów. Wykrycie mutacji typu *hot-spot* w genach *KRAS/NRAS* warunkuje oporność na przeciwciała anti-EGFR, uniemożliwiając ich zastosowanie w tej populacji chorych [39]. Z kolei wykrycie mutacji *BRAF^{V600E}*, będącej istotnym czynnikiem prognostycznym, daje możliwość zastosowania połączenia enkorafenibu z cetuksymabem w II linii leczenia systemowego [40]. Diagnostyka w zakresie genów *KRAS/NRAS* i *BRAF* opiera się o wykorzystanie PCR i wykonywana jest zazwyczaj sekwencyjnie, z uwagi na skrajnie rzadkie współistnienie mutacji *KRAS/NRAS* i *BRAF^{V600E}*. Biomarkerem odgrywającym coraz większą rolę jest wysoka MSI (MSI-H), odgrywająca obecnie rolę czynnika dobo-

ru do immunoterapii w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia [41]. Ocena statusu MSI rutynowo wykonuje się metodami immunohistochemicznymi lub metodą PCR. Ostatnim z jednoznacznie uznanych biomarkerów w tej populacji są fuzje *NTRK*, choć należy podkreślić, że częstość ich występowania u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego jest bardzo mała (około 0,5%). Brakuje obecnie jednoznacznego konsensusu odnośnie sposobu wykrywania fuzji *NTRK*. Często sugeruje się wykorzystanie badania immunohistochemicznego jako metody przesiewowej i stosowanie metod biologii molekularnej jedynie u osób z pozytywnym wynikiem immunohistochemicznym [42].

Kolejnym biomarkerem o potencjalnie istotnym znaczeniu są zaburzenia w genie *HER2* (przede wszystkim amplifikacje), gdyż przybywa danych na skuteczność blokady receptora *HER2* [43]. Podstawową metodą diagnostyki w tym zakresie pozostaje badanie immunohistochemiczne z ewentualnym wykorzystaniem oceny za pomocą fluoroscencyjnej hybridyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w sytuacjach niejednoznacznych. W przyszłości mogą być wykorzystywane kolejne biomarkery (np. mutacja *PIK3CA*, fuzje *RET* i *ALK* lub amplifikacje *MET*, ale uwzględniając brak konsensusu odnośnie leczenia w razie wykrycia takich zaburzeń, należy uznać je za domenę badań klinicznych.

Obecność licznych potencjalnych biomarkerów o praktycznym znaczeniu klinicznym sugerowałaby zasadność rutynowego zastosowania NGS u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego lub odbytnicy. Dodatkową korzyścią mogłoby być przyśpieszenie procesu diagnostycznego, obecnie już wieloetapowego i obejmującego przynajmniej oznaczenie stanu genów *KRAS/NRAS* z ewentualną sekwencyjną oceną genu *BRAF* oraz niezależną oceną MSI. Niemniej, aktualne zalecenia nie sugerują rutynowego zastępowania standardowej diagnostyki PCR metodą NGS w raku jelita grubego (uwaga — NGS może być rozważona, o ile nie jest to związane z istotnie większymi kosztami). Ewentualna korzyść z wykorzystania wielogenowych paneli NGS dotyczyłaby głównie identyfikacji chorych z amplifikacją genu *HER2* oraz rutynowej oceny w kierunku obecności fuzji *NTRK* [3].

Rak dróg żółciowych

Raki dróg żółciowych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów, które cechuje istotna odmiennność molekularna. Odmiennność jest zależna od piętra dróg żółciowych, z których wywodzi się dany nowotwór. Leki ukierunkowane molekularnie mają obecnie największe zastosowanie w przypadku raków dróg żółciowych wewnątrztrętrowych, w których częściej niż w innych nowotworach dróg żółciowych wykrywa się fuzje genu *FGFR2* (10–15% chorych) oraz mutacje w obrębie

genu *IDH1* (do 20% procent chorych). W przypadku obecności fuzji *FGFR2* zastosowanie inhibitorów FGFR (np. pemigatynib lub infigratynib) pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi, przekraczające odsetki odpowiedzi uzyskane z zastosowaniem klasycznej chemioterapii [44]. Z perspektywy biologii molekularnej wykrycie fuzji genu *FGFR2*, zwłaszcza z rzadkimi lub nowymi partnerami, jest trudne i wymaga zastosowania NGS lub zmodyfikowanego PCR [45]. W zakresie klinicznego znaczenia mutacji genu *IDH1* dysponujemy dowodami na skuteczność ivoysydenibu, którego zastosowanie poprawiło PFS oraz OS [46]. Nie ma obecnie zgodności odnośnie optymalnej metody wykrycia mutacji *IDH1*, a możliwe strategie obejmują przesiewowe zastosowanie IHC albo wyjściowe użycie PCR lub NGS [47]. Powyższe zaburzenia molekularne dotyczą prawie wyłącznie raków dróg żółciowych wewnątrztrętrowych, ale pozostałe podtypy raka dróg żółciowych także cechuje możliwość obecności istotnych biomarkerów. Zwracają uwagę pojawiające się doniesienia odnośnie skuteczności leków ukierunkowanych molekularnie u chorych z obecną mutacją *BRAF*^{V600E} lub amplifikacją genu *HER2* [48, 49]. Podobnie jak w wypadku innych nowotworów układu pokarmowego, należy pamiętać o możliwości wykrycia MSI-H oraz fuzji *NTRK* [42, 50]. Pozostałe regularnie występujące zaburzenia molekularne (np. mutacje *BRCAl/2* i *PIK3CA* lub amplifikacje genu *MET*) nie przekładają się obecnie na dodatkowe możliwości leczenia i mają znaczenie jedynie w badaniach klinicznych.

Z uwagi na charakter wykrywanych zaburzeń molekularnych, zastosowanie NGS jest opcją rutynowej diagnostyki u chorych z rakami dróg żółciowych, co wynika ze specyficznego charakteru najczęstszych biomarkerów (fuzje *FGFR2* i mutacje *IDH1*), w wypadku których NGS uznany jest za jedną z metod referencyjnych [3]. Należy jednak zwrócić uwagę na wysokie koszty związane z rutynowym zastosowaniem wielogenowych paneli NGS i alternatywną możliwością użycia dedykowanych paneli NGS, obejmujących jedynie wybrane biomarkery.

Rak trzustki

Możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie u pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanym gruczolakorakiem trzustki pozostają skąpe i dotyczą głównie chorych ze stwierdzonymi germinálnymi mutacjami *BRCAl/2*, u których można rozważyć leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP po wstępnej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny [51]. Ewentualne wykrycie obecności mutacji *BRCAl/2* w wielogenowych panelach NGS wymaga, przed ewentualnym zastosowaniem inhibitorów PARP, potwierdzenia germinálnego charakteru mutacji. Uwzględniając także stosunkowo rzadkie występo-

wanie innych zaburzeń genetycznych kwalifikujących do leczenia ukierunkowanego molekularnie (wysokie TMB, mutacja *KRAS* G12C, fuzje *NTRK*), rutynowe stosowanie wielogenowych paneli NGS u chorych na raka trzustki nie jest zalecane [3].

Pozostałe nowotwory złośliwe układu pokarmowego

Pomimo szerokiego zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanych rakach wywodzących się z układu pokarmowego, nie dysponujemy biomarkerami predykcyjnymi dla większości stosowanych terapii. Pewną zmianą ostatnich lat są terapie agnostyczne względem punktu wyjścia nowotworu (np. immunoterapia w przypadku MSI-H lub inhibitory NTRK w przypadku fuzji *NTRK*) [42, 50]. Lista takich agnostycznych terapii prawdopodobnie będzie się wydłużać. Niestety, pewne biomarkery będą się wymykać jednoznacznej ocenie, czego przykładem jest TMB, którego oznaczenie w grupie nowotworów układu pokarmowego jest obecnie zalecane jedynie w przypadku nowotworów neuroendokrynnych [3]. W związku z powyższym, uwzględniając alternatywne metody oceny MSI-H oraz fuzji *NTRK*, rutynowe wykonywanie NGS w nowotworach układu pokarmowego innych niż opisane wcześniej nie jest zalecane. Należy jednak podkreślić, że wykonanie NGS może być wskazane jako metoda przesiewowa w ośrodkach prowadzących badania naukowe przy kwalifikacji do odpowiednich badań klinicznych.

Inne nowotwory

Diagnostyka z wykorzystaniem NGS może być rozważana w przypadku braku innych metod diagnostycznych oraz dostępie do leczenia dla chorych ze specyficznymi zaburzeniami genetycznymi. Przykładem są inhibitory tropomiozyny u chorych z rearanżacjami *NTRK* (stwierdzone u chorych na raki wydzielnicze ślinianki oraz piersi, raki tarczycy oraz mięsaki) [3].

Podsumowanie

Zaletą NGS jest możliwość oceny wielu markerów genetycznych z jednej porcji materiału tkankowego lub cytologicznego. We wskazaniach, w których istnieje możliwość zastosowania poszczególnych grup leków ukierunkowanych molekularnie w zależności od obecnego zaburzenia genetycznego, badanie NGS jest rekomendowaną opcją diagnostyczną. Uwzględniając dostępne metody terapeutyczne najwyższą wartość w praktyce klinicznej ma wykonywanie badania NGS w zaawansowanym NDRP, raku prostaty i nowotworach dróg żółciowych. Dyskusja dotyczy wielkości panelu

genów obejmowanych diagnostyką NGS. W ośrodkach prowadzących badania naukowe, w tym badania podstawowe oraz I i II fazy klinicznej metoda NGS obejmująca szeroki panel zaburzeń genów jest wskazana jako metoda przesiewowa przy kwalifikacji do odpowiednich badań klinicznych.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Adam Płużański — honoraria od firm: AstraZeneca, MSD, BMS, Takeda, Jansen, Amgen; granty podróźnicze od firm: BMS, MSD.

Maciej Kawecki — honoraria/opłaty za wykłady od firm: Celgene, Novartis, Pfizer, Amgen, Roche, Merck, Novocure, Servier, MSD; granty podróźnicze od firm: Amgen, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche, TechDow, MSD, Sanofi, Merck, Angelini Pharma; badania kliniczne dla firm: LSK, MSD, Bristol-Myers Squibb, Beigene, Astra-Zeneca, MacroGenomics, Roche, Novocure, Junshi Bioscience, CStone Pharmaceuticals, Astellas.

Maciej Krzakowski — udział w grupach doradczych firm: AstraZeneca, BMS, Roche, Boehringer-Ingelheim, Takeda; granty podróźnicze od firm: AstraZeneca, Roche.

Kinga Winiarczyk — nie zadeklarowano konfliktu interesów.

Andrzej Tysarowski — udział w grupach doradczych firm: Boehringer Ingelheim, Bayer, Astra Zeneca, Pfizer, BMS, Novartis, Roche, Amgen.

Jakub Kucharz — granty badawcze od firmy Novartis; honoraria za wykłady od firm: BMS, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD, Astellas, Janssen-Cilag, Merck; udział w grupach doradczych firm: IPSEN, Pfizer, MSD, BMS, Astellas, Merck; granty podróźnicze od firm: BMS, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD.

Piśmiennictwo

1. Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.
2. Dz.U. 2019, poz. 1923
3. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1491–1505, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014), indexed in Pubmed: [32853681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/).
4. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015; 5(9): 2892–2911, indexed in Pubmed: [26609494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609494/).
5. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2244–2250, doi: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994), indexed in Pubmed: [29864379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379/).
6. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung

- cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113–125, doi: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137), indexed in Pubmed: [29151359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151359/).
7. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
 8. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 830–838, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1), indexed in Pubmed: [26051236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051236/).
 9. Yang S, Mao S, Li X, et al. Uncommon EGFR mutations associate with lower incidence of T790M mutation after EGFR-TKI treatment in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 2020; 139: 133–139, doi: [10.1016/j.lungcan.2019.11.018](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.018), indexed in Pubmed: [31786475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786475/).
 10. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): e214761, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.4761](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4761), indexed in Pubmed: [34647988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647988/).
 11. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(30): 3391–3402, doi: [10.1200/JCO.21.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662), indexed in Pubmed: [34339292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339292/).
 12. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 629–640, doi: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674), indexed in Pubmed: [27959700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/).
 13. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
 14. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
 15. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2251–2258, doi: [10.1200/JCO.2017.77.4794](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794), indexed in Pubmed: [29768118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768118/).
 16. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
 17. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med.* 2020; 383(10): 931–943, doi: [10.1056/NEJMoa2004407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407), indexed in Pubmed: [32469185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185/).
 18. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in exon 14-mutated or -amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(10): 944–957, doi: [10.1056/NEJMoa2002787](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787), indexed in Pubmed: [32877583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877583/).
 19. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10): 1307–1316, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4), indexed in Pubmed: [28919011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919011/).
 20. Drlon A, Chiu CH, Fan Y, et al. trial investigators, trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–282, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6), indexed in Pubmed: [31838007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/).
 21. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695), indexed in Pubmed: [34096690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/).
 22. Johnson ML, Langan AJde, Waterhouse DM, et al. LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Annals of Oncology.* 2022; 33: S1417–S1418, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.051](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.051).
 23. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med.* 2022; 387(2): 120–131, doi: [10.1056/NEJMoa2204619](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204619), indexed in Pubmed: [35658005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658005/).
 24. Drlon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019; 14(10): S6–S7, doi: [10.1016/j.jtho.2019.08.059](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.059).
 25. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in -mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(3): 241–251, doi: [10.1056/NEJMoa2112431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431), indexed in Pubmed: [34534430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534430/).
 26. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9): 1119–1134, doi: [10.1016/j.annonc.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011), indexed in Pubmed: [32593798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593798/).
 27. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 706–720, doi: [10.1093/annonc/mdz056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056), indexed in Pubmed: [30788497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/).
 28. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 244–258, doi: [10.1016/j.annonc.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012), indexed in Pubmed: [34861372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861372/).
 29. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol.* 2013; 63(5): 920–926, doi: [10.1016/j.eururo.2012.08.053](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.053), indexed in Pubmed: [22981675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981675/).
 30. Clarke N, Armstrong A, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence.* 2022; 1(9), doi: [10.1056/evidoa2200043](https://doi.org/10.1056/evidoa2200043).
 31. Chi K, Rathkopf D, Smith M, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(6_suppl): 12–12, doi: [10.1200/jco.2022.40.6_suppl.012](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.6_suppl.012).
 32. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3068–3077, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068), indexed in Pubmed: [11001674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/).
 33. Powles T, Park SeH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1218–1230, doi: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788), indexed in Pubmed: [32945632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/).
 34. Loriot Y, Necchi A, Park S, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2019; 381(4): 338–348, doi: [10.1056/nejmoa1817323](https://doi.org/10.1056/nejmoa1817323).
 35. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397(10275): 695–703, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00152-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00152-5), indexed in Pubmed: [33592176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592176/).
 36. Choueiri TK, Heng DYC, Lee JL, et al. Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: the SAVOIR phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(8): 1247–1255, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.2218](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2218), indexed in Pubmed: [32469384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469384/).
 37. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391–2402, doi: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962), indexed in Pubmed: [31562799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/).
 38. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 337–345, doi: [10.1056/NEJMoa033025](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025), indexed in Pubmed: [15269313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269313/).
 39. Porru M, Pompili L, Caruso C, et al. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37(1): 57, doi: [10.1186/s13046-018-0719-1](https://doi.org/10.1186/s13046-018-0719-1), indexed in Pubmed: [29534749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534749/).
 40. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup

- analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(4): 273–284, doi: [10.1200/JCO.20.02088](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088), indexed in Pubmed: [33503393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503393/).
41. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, et al. Pharmacogenomics in colorectal cancer: current role in clinical practice and future perspectives. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4(3): 735–745, doi: [10.20517/2394-4722.2018.04](https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.04), indexed in Pubmed: [34532592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34532592/).
 42. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2018; 15.
 43. Strickler J, Ng K, Cercek A, et al. MOUNTAINEER: open-label, phase II study of tucatinib combined with trastuzumab for HER2-positive metastatic colorectal cancer (SGNTUC-017, trial in progress). *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(3_suppl): TPS153–TPS153, doi: [10.1200/jco.2021.39.3_suppl.tps153](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.tps153).
 44. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. TRITON2 investigators. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a or gene alteration. *J Clin Oncol*. 2020; 38(32): 3763–3772, doi: [10.1200/JCO.20.01035](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01035), indexed in Pubmed: [32795228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/).
 45. De Luca A, Esposito Abate R, Rachiglio AM, et al. FGFR fusions in cancer: from diagnostic approaches to therapeutic intervention. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18), doi: [10.3390/ijms21186856](https://doi.org/10.3390/ijms21186856), indexed in Pubmed: [32962091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962091/).
 46. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(11): 1669–1677, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.3836](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836), indexed in Pubmed: [34554208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/).
 47. Catteau A, Girardi H, Monville F, et al. A new sensitive PCR assay for one-step detection of 12 IDH1/2 mutations in glioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2014; 2: 58, doi: [10.1186/2051-5960-2-58](https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-58), indexed in Pubmed: [24889502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889502/).
 48. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1234–1243, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1), indexed in Pubmed: [32818466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818466/).
 49. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(9): 1290–1300, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3), indexed in Pubmed: [34339623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339623/).
 50. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1–10, doi: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105), indexed in Pubmed: [31682550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/).
 51. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 317–327, doi: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387), indexed in Pubmed: [31157963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157963/).

Agnieszka Chmielewska¹, Tomasz Kubiowski^{1,2}¹Szpital Grochowski im. dr. n. med. Rafała Masztaka sp. z o.o. w Warszawie²Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Znaczenie nadekspresji białka TROP 2 w wybranych nowotworach litych

Role of TROP 2 overexpression in selected solid tumors

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Chmielewska A, Kubiowski T. Role of TROP 2 overexpression in selected solid tumors. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2023.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Chmielewska

Szpital Grochowski

im. dr. n. med. Rafała Masztaka sp. z o.o.

ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa

e-mail: achmielewska@grochowski.waw.pl

STRESZCZENIE

Rozwój badań nad komórką nowotworową pozwolił na zidentyfikowanie wielu białek receptorowych na jej powierzchni i szlaków sygnałowych warunkujących proliferację. TROP 2 jest jednym z białek receptorowych, obecnym na komórkach prawidłowych, natomiast jego nadekspresja jest stwierdzana na komórkach nowotworowych w różnych typach nowotworów. Nadekspresja białka TROP 2 może być czynnikiem prognostycznym oraz punktem uchwytu dla terapii celowanych. Terapia wykorzystująca koniugaty przeciwciała anty-TROP 2 z lekiem cytotoksycznym znajduje zastosowanie w systemowym leczeniu nowotworów narządowych. Obecnie prowadzonych jest wiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem leków celowanych na receptor TROP 2.

Słowa kluczowe: białko TROP 2, terapia celowana, koniugat przeciwciała z lekiem cytotoksycznym**ABSTRACT**

Cancer cell research development has led to the identification of many cell-surface proteins and signaling pathways which are required for cancer cell proliferation. TROP 2 is one of the cell-surface proteins expressed in normal tissues. However, its overexpression is present in many types of malignant tumors. TROP 2 overexpression may be a prognostic factor and a foothold for targeted therapies. Treatment with antibody-drug conjugates is applied in systemic cancer therapy. Currently, clinical trials are underway to evaluate the efficacy and safety of TROP 2 targeted therapies.

Keywords: TROP 2 protein, targeted therapy, antibody-drug conjugate

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 427-433

Wprowadzenie

Białko receptorowe TROP 2 (*trophoblast-cell surface antigen 2*) — określane również nazwami GA733-1 (*gastrointestinal antigen 733-1*), EGP-1 (*epithelial glycoprotein-1*), TACSTD2 (*tumor-associated calcium signal transducer-2*) — jest przezbłonową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 36 kDa, która pierwotnie odkryta została na komórkach trofoblastu zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo [1, 2]. TROP 2 jest białkowym produktem genu *TACSTD2* zlokalizowanym na chromosomie 1p32, który pełni funkcję protoonkogenu komórkowego. Jego mutacja prowadzi do nabycia funkcji onkogennej, która determinuje proces transformacji

nowotworowej komórki pierwotnej oraz zdolność do przerzutowania. Białko TROP 2 jest syntetyzowane w retikulum endoplazmatycznym i następnie jest transportowane do aparatu Golgiego, gdzie zachodzi proces jego glikozylacji. Jego ekspresja stwierdzana jest na powierzchni błony komórkowej i w obrębie cytoplazmy, przy czym stwierdzenie ekspresji błonowej wiąże się — w przeciwieństwie do lokalizacji cytoplazmatycznej — z gorszym rokowaniem klinicznym przejawiającym się zwiększonym odsetkiem nawrotów choroby [3].

Otwarte pozostaje pytanie o przyczyny powstawania nadekspresji białka TROP 2 w komórkach nowotworowych. Pod uwagę bierze się to, że niektóre czynniki transkrypcyjne [np. *Wilm's tumor 1 (WT1)*] zaangażowa-

ne w proces progresji choroby nowotworowej są także czynnikami regulującymi transkrypcję TROP 2 [4].

Nadekspresja TROP 2 na komórkach nowotworowych, mając znaczenie rokownicze, powoduje, że białko stanowi potencjalny punkt uchwytu dla terapii celowanych. Opublikowana w 2016 r. metaanaliza Zeng i wsp. [5] wykazała w grupie ponad 2500 chorych na nowotwory lite zależność między nadekspresją białka TROP 2 a skróceniem czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*).

Poniższa praca podsumowuje dane literaturowe dotyczące zmian ekspresji białka TROP 2 na powierzchni komórek wybranych nowotworów oraz omawia jej implikacje kliniczne i możliwe kierunki rozwoju terapii celowanych.

Rak szyjki macicy

Analizując ekspresję białka TROP 2 w komórkach szyjki macicy Liu i wsp. [6] wykazali zależność między jego ekspresją stwierdzaną immunohistochemicznie w 89% ocenianych preparatów a stopniem zaawansowania procesu nowotworowego według klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetric*), stopniem zróżnicowania histologicznego, głębokością naciekania, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz ekspresją Ki67. Autorzy wykazali, że chorzy z nadekspresją TROP 2 cechowali się krótszym czasem czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i OS. Nadekspresja białka TROP 2 istotnie pobudzała proliferację komórek raka szyjki macicy oraz pozostawała w ścisłym związku z aktywacją naciekania przez komórki podścieliska guza nowotworowego. Zmniejszona ekspresja TROP 2 zwiększała wrażliwość komórek nowotworowych na działania pochodnych platyn.

Rak endometrium

U chorych z rozpoznaniem rakiem endometrium nadekspresja TROP2 w połączeniu ze stopniem zaawansowania według FIGO jest niezależnym czynnikiem złego rokowania. W badaniu Bignotti i wsp. [7] nadekspresja TROP 2 korelowała z niższym stopniem zróżnicowania nowotworu ($p = 0,02$), skróceniem DFS ($p = 0,01$) PFS ($p = 0,05$) i OS ($p = 0,06$).

Rak jajnika

Wysoką ekspresję TROP 2 wykazano w 83% linii komórkowych raka jajnika na podstawie badania reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (qRT-PCR, *quantative real-time polymerase chain*

reaction) i cytometrii przepływowej [8]. Nadekspresja TROP 2 koreluje z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym raka jajnika i opornością na chemioterapię. W badaniach oceniających znaczenie TROP 2 w raku jajnika potwierdzono, że zmniejszenie ekspresji TROP 2 wpływa hamująco na proliferację komórek nowotworowych i zmniejsza ich zdolność przerzutowania [9].

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Nowotwory glejowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazują wyraźną nadekspresję białka TROP 2, natomiast nie jest ona znajdowana w tkankach prawidłowych. Im niższe jest zróżnicowanie nowotworu (glejaki WHO III i WHO IV), tym większy jest stopień ekspresji TROP2. Nie określono związku ekspresji TROP 2 z płcią lub wiekiem chorych [10].

Rak jelita grubego

Ekspresja TROP 2 na komórkach raka jelita grubego jest wyraźnie wyższa niż na prawidłowych i wiąże się z gorszym rokowaniem, zwiększonym ryzykiem nawrotów oraz wystąpienia zmian przerzutowych w wątrobie [11]. Nadekspresja TROP 2 stwierdzana jest częściej w nowotworach dotyczących lewej strony jelita (67,5% vs. 32,5%; $p = 0,002$). Śmiertelność związana z rakiem jelita grubego jest czterokrotnie wyższa w grupie chorych z wysoką ekspresją TROP 2 (40% vs. 10%; $p = 0,002$). Chorzy na raka lewej połowy okrężnicy i z wysoką ekspresją TROP 2 cechują się w porównaniu z osobami z niską ekspresją krótszą medianą OS (45,9 vs. 63,1 miesiąca; $p = 0,032$). W przypadku raków prawej połowy jelita grubego ekspresja TROP 2 nie ma wyraźnego wpływu na przeżycie ($p = 0,235$).

Rak żołądka

Ekspresja TROP2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu choroby, co szczególnie dotyczy raka żołądka o typie jelitowym niezależnie od stopnia zajęcia regionalnych węzłów chłonnych przez proces nowotworowy [12]. Stwierdzenie nadekspresji TROP 2 związane jest z krótszym DFS ($p = 0,03$). W badaniu Farivar i wsp. [13] wykazano, że białko TROP 2 jest potencjalnym punktem uchwytu dla terapii celowanej. Zastosowanie modyfikowanych liposomów będących „transporterem” dla aktywatora apoptozy (*apoptosis activator 2*) i następnie wprowadzenie ich do linii komórkowych gruczolowego raka żołądka z nadekspresją TROP 2 pozwoliło na stwierdzenie aktywacji procesu apoptozy w większym odsetku analizowanych komórek.

Rak przełyku

W badaniu Nakashima i wsp. [14] analizowano obecność przeciwciał przeciwko TROP 2 w surowicy chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka przełyku. Stwierdzana u 31% chorych obecność przeciwciał anti-TROP 2 korelowała z wielkością guza pierwotnego. Nie potwierdzono związku obecności przeciwciał anti-TROP 2 z innymi cechami klinicznymi. W analizie cech patomorfologicznych wykazano istotnie większą ekspresję białka TROP 2 na powierzchni komórek nowotworowych w porównaniu ze stwierdzaną w przypadku zmian hiperplastycznych błony śluzowej przełyku.

Rak dróg żółciowych

W przypadku raka dróg żółciowych stwierdzana ekspresja TROP 2 na komórkach nowotworowych jest istotnie wyższa od tej wykazanej w prawidłowej tkance ($p = 0,001$). Analiza danych z badania Ning i wsp. [15] wykazała związek ekspresji TROP 2 ze stopniem histologicznego zróżnicowania nowotworu ($p = 0,016$) oraz wielkością guza (cecha T $p = 0,031$). Chorzy z rozpoznaniem rakiem dróg żółciowych z wysoką ekspresją TROP 2 cechują się — w porównaniu z wykazującymi niską ekspresję białka receptorowego TROP 2 — krótszym OS. Ekspresję TROP 2 w raku dróg żółciowych uważa się za niezależny czynnik prognostyczny.

Rak trzustki

Ekspresja TROP 2 jest wyraźnie wyższa w komórkach raka trzustki w porównaniu z tkankami okołoguzowymi (87,1% vs. 9,7%) [16]. Wysoka ekspresja TROP 2 jest związana z niskim stopniem zróżnicowania nowotworu i nie jest zależna od płci i wieku chorego.

Rak dna jamy ustnej

Nadekspresja TROP 2 w badaniu Fong i wsp. [17] u chorych z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym dna jamy ustnej była związana ze skróconym OS ($p < 0,01$), przy czym zależność była odwrotnie proporcjonalna do stopnia nadekspresji białka receptorowego. Stąd też, podobnie do innych nowotworów, stwierdzenie nadekspresji TROP 2 w komórkach raka płaskonabłonkowego dna jamy ustnej uważane jest za niezależny czynnik prognostyczny związany ze złym rokowaniem.

Rak płuca

Nadekspresja TROP 2 częściej występuje na komórkach płaskonabłonkowego raka płuca niż raka gruczołowego ($p < 0,01$) i jest związana ze stopniem zróżnicowania histologicznego [18]. Wydaje się, że rola TROP 2 jest zróżnicowana w zależności od typu histologicznego raka płuca. W badaniu Inamura i wsp. [19] nadekspresja TROP 2 na komórkach raka gruczołowego wiązała się ze skróceniem OS, podczas gdy w przypadku raka płaskonabłonkowego nie zaobserwowano podobnej zależności. Również w przypadku chorych z rozpoznaniem drobnokomórkowym rakiem płuca wysoka ekspresja TROP 2 pozostawała bez wpływu na czas przeżycia chorych.

Efekt stosowania przeciwciała skojarzonego z lekiem cytotoksycznym (sacytuzumab gowitekan) w kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym oceniono w jednoramiennym badaniu fazy II [20]. Badaniem objęto 54 chorych, którzy na wcześniejszych etapach leczenia choroby otrzymali od dwóch do siedmiu linii terapii systemowych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 19%, a średnia długość odpowiedzi na zastosowane leczenie osiągnęła 6 miesięcy (zakres 4,8–8,3 miesiąca). Wskaźnik korzyści klinicznej (suma odpowiedzi całkowitych i częściowych oraz stabilizacji choroby trwającej powyżej 4 miesięcy) wyniósł 43%. Mediany PFS oraz OS wyniosły — odpowiednio — 5,2 miesiąca (zakres 3,2–7,1 miesiąca) i 9,5 miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane, toksyczności w stopniu 3. i wyższym obejmowały neutropenię (28%), biegunkę (7%), nudności (7%), zmęczenie (6%) oraz gorączkę neutropeniczną (4%). Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzić można, że zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu w tej grupie chorych prowadziło do uzyskania, przy akceptowalnej toksyczności, długotrwałych odpowiedzi u chorych na przerzutowego NDRP w kolejnych liniach leczenia.

Efekt kliniczny oraz toksyczności wynikające z zastosowania sacytuzumabu gowitekanu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium zaawansowanym poddano ocenie w badaniu fazy II [21]. Korzyść kliniczna z leczenia definiowana podobnie do wcześniejszego badania była udziałem 34% badanych. Mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca, a mediana PFS osiągnęła 3,7 miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane, toksyczności w stopniu 3. i wyższym obejmowały niedokrwistość (6%), biegunkę (9%) i zmęczenie (13%) oraz — najczęściej obserwowaną — neutropenię (34%). W badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie sacytuzumabem gowitekanem w grupach chorych wrażliwych i opornych na leczenie pierwszej linii.

Prace nad przeciwciałami anti-TROP 2 i koniugatami przeciwciał z lekami cytotoksycznymi pozwoliły na stworzenie kolejnej cząsteczki, którą jest datopatamab derukstekan (Dato-Dxd; DS-1062), będący koniugatem humanizowanego monoklonalnego przeciwciała anti-TROP 2 klasy IgG1 z inhibitorem topoizomerazy typu I. Badania przedkliniczne potwierdziły aktywność leku *in vitro* w komórkach z ekspresją TROP 2 [22]. W badaniu TROPION-PanTumor01 [23] 133 chorych z rozpoznaniem nawrotowego NDRP otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia (81% — wcześniejsza immunoterapia, 90% — wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny). Jak wykazały wyniki wstępnej analizy, ORR wyniósł 79% przy zastosowaniu dawki 4 mg/kg oraz 75% i 79% u chorych otrzymujących lek badany w dawce odpowiednio 6 mg/kg i 8 mg/kg. Większość leczonych doświadczyła działań niepożądanych leczenia w różnym stopniu nasilenia (96%), przy czym najczęściej raportowano nudności (50%), zapalenia jamy ustnej (44%), wyłysienie (40%) oraz nasilone uczucie zmęczenia (48%).

Rak piersi

Ekspresja białka receptorowego TROP 2 na komórkach przewodowego raka piersi jest istotnie wyższa niż w tkankach prawidłowych i koreluje ze stopniem zróżnicowania histologicznego ($p = 0,023$) oraz obecnością zmian przerzutowych w regionalnych węzłach chłonnych ($p < 0,01$) i przerzutów odległych ($p = 0,04$) [24]. Wysoka ekspresja TROP2 oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych są niezależnymi czynnikami rokowniczymi i wiążą się z gorszym rokowaniem w przypadku przewodowego raka piersi. Stopień ekspresji TROP 2 pozostaje w ścisłym związku z podtypem raka i jest wyższy na komórkach potrójnie ujemnego (TNBC, *triple negative breast cancer*) i luminalnego HER2-ujemnego raka piersi w porównaniu do nowotworów piersi HER2-dodatnich [25, 26].

W badaniach prowadzonych na modelach mysich raka piersi stwierdzono, że fragmenty wiążące antygen TROP 2 (TROP 2-Fab, *TROP 2 antigen-binding fragment*) wykazują efekt hamujący proliferację komórki nowotworowej oraz aktywację procesu apoptozy w wyniku stymulowania ekspresji kaspazy 3 oraz hamowania funkcji białka Bcl2 [27]. Odkrycia przyczyniły się do stworzenia koniugatu przeciwciała anti-TROP 2 z lekiem cytotoksycznym. Sacytuzumab gowitekan jest połączeniem przeciwciała anti-TROP 2 z SN-38, który jest aktywnym metabolitem irynotekanu. Goldenber i wsp. [28] potwierdzili w przeprowadzonych badaniach, że zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu pozwala na uzyskanie znacznie wyższego stężenia irynotekanu w komórkach raka piersi myszy przy jednocześnie mniejszej toksyczności leczenia. W badaniu koszykowym fazy I/IIb,

obejmującym 25 chorych z potwierdzoną chorobą nowotworową o zróżnicowanej lokalizacji pierwotnej guza, zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu pozwoliło na uzyskanie u 3 z 4 chorych na przerzutowego TNBC częściowej odpowiedzi na leczenie — z czasem trwania odpowiedzi 10,4 miesiąca, 6,9 miesiąca i 3,1 miesiąca [29].

W kolejnym jednoramiennym badaniu fazy I/II oceniono skuteczność sacytuzumabu gowitekanu w grupie 108 chorych z rozsiałym TNBC, u których wystąpiła progresja choroby, mimo stosowania kolejnych linii chemioterapii [30]. Wskaźnik ORR wyniósł 33,3% (w tym — u 3 chorych uzyskano całkowitą remisję). Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 8,9 miesiąca (zakres 6,1–11,3 miesiąca). Leczenie było dobrze tolerowane, a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i wyższym były głównie powikłania hematologiczne (neutropenia — 26%, niedokrwistość — 11% oraz biegunka — 8%). Biegunki w niższych stopniach toksyczności dotyczyły 62% chorych. Wyniki badania potwierdziły, że leczenie sacytuzumabem gowitekanem prowadzi do uzyskania szybkiej i trwałej odpowiedzi u chorych na TNBC uprzednio poddawanych leczeniu systemowemu kolejnych linii.

Wyniki prezentowanych analiz pozwoliły na zaplanowanie pierwszego badania III fazy ASCENT [31]. Włączono do niego 468 chorych z rozpoznaniem przerzutowego TNBC, po co najmniej dwukrotnym leczeniu systemowym. Skuteczność leczenia sacytuzumabem gowitekanem odniesiono do obserwowanej w ramieniu z chemioterapią (erybulina, winorelbina, kapecytabina lub gemcytabina). Zastosowanie przeciwciała anti-TROP 2 skoniugowanego z aktywnym metabolitem irynotekanu doprowadziło — w porównaniu z wyłączną chemioterapią — do poprawienia mediany PFS o 3,9 miesiąca (5,6 vs. 1,7 miesiąca — zmniejszenie ryzyka o 59%, $p < 0,001$), mediany OS o 5,4 miesiąca (12,1 vs. 6,7 miesiąca — zmniejszenie ryzyka o 52%, $p < 0,001$). Czas trwania odpowiedzi w ramieniu z sacytuzumabem gowitekanem oraz wyłączną chemioterapią wyniósł — odpowiednio — 6,3 miesiąca oraz 3,6 miesiąca (zmniejszenie ryzyka o 61%). Leczenie sacytuzumabem gowitekanem było dość dobrze tolerowane i jedynie 5% chorych w ramieniu eksperymentalnym zakończyło leczenie z powodu nietolerowanej toksyczności.

Efekt kliniczny i bezpieczeństwo stosowania sacytuzumabu gowitekanu oceniono również w grupie 50 chorych na wczesnego TNBC (badanie NeoSTAR) [32]. Zgodnie z protokołem badania chore otrzymały 4 cykle leczenia, po czym wykonywano biopsję zmiany i przy stwierdzeniu obecności komórek nowotworowych kontynuowano leczenie z wykorzystaniem chemioterapii. U 30% chorych uzyskano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR, *pathologic complete response*).

Obecnie prowadzonych jest wiele badań oceniających efekt kliniczny kojarzenia sacytuzumabu gowitekanu z innymi lekami u chorych na TNBC (np. badanie II fazy z randomizacją Saci-IO = NCT04468061 — połączenie z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia przerzutowego TNBC).

Prowadzone są także badania kliniczne z zastosowaniem koniugatów przeciwciała antyTROP 2 z lekami cytotoksycznymi w innych niż TNBC podtypach raka piersi. W badaniu Kalinsky i wsp. [33] oceniono skuteczność leczenia sacytuzumabem gowitekanem w grupie 54 chorych z przerzutowym hormonowrażliwym i HER2-ujemnym rakiem piersi, które doświadczyły progresji choroby w trakcie leczenia hormonalnego i otrzymały co najmniej jedną linię chemioterapii. Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,5 miesiąca wskaźnik ORR wyniósł 31,5%, a mediany PFS i OS osiągnęły — odpowiednio — 5,5 i 12 miesięcy.

Wstępne wyniki badań potwierdzone zostały w badaniu III fazy TROPICS-02, w którym oceniano skuteczność leczenia sacytuzumabem gowitekanem [34]. Do badania włączono 543 chore z rozpoznaniem rozsianego raka luminalnego B z cechą HER2(-), u których wcześniej zastosowano od dwóch do czterech linii leczenia, obejmujących hormonoterapię, inhibitor CDK4/6 i chemioterapię z udziałem taksoidów. Chore randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego (sacytuzumab gowitekan) lub kontrolnego (chemioterapia z wyboru badacza — erybulina, winorelbina, kapecytabina lub gemcytabina). Wyniki analizy etapowej wykazały, że zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu z chorymi poddawanymi chemioterapii (5,5 vs. 4,0 miesiące — zmniejszenie ryzyka o 44%, $p = 0,0003$). W kolejnej analizie (mediana obserwacji 12,5 miesiąca) wykazano wydłużenie OS w porównaniu z chemioterapią (mediana 14,4 wobec 11,2 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 21%, $p = 0,020$).

Dane dotyczące zastosowania Dato-Dxd w leczeniu chorych na rozsianego TNBC po niepowodzeniach wcześniejszych terapii przedstawione zostały w formie doniesień zjazdowych prezentowanych w trakcie kongresu SABCs (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) [35]. W badaniu udział wzięło 44 chorych z rozsianym TNBC po wcześniejszych średnio trzech liniach leczenia choroby zaawansowanej. U 11% chorych stwierdzano przerzuty w obrębie OUN. Wskaźnik ORR wyniósł 32%, a mediana czasu trwania odpowiedzi do czasu prezentowania wyników nie została osiągnięta. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. i wyższym obserwowano u 45% chorych objętych leczeniem, przy czym najczęściej występującymi były nudności (66%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (55%). Rzadziej niż przy leczeniu sacytuzumabem gowitekanem obserwowano neutropenie, anemie i biegunki.

Kolejne badania mają na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Dato-Dxd we wcześniejszych liniach leczenia lub w połączeniu z innymi lekami. Do chwili obecnej przedstawiono wstępne wyniki badania BEGONIA oceniającego efekt terapeutyczny wynikający ze skojarzenia Dato-Dxd z durwalumabem w leczeniu pierwszej linii chorych na uogólnionego TNBC [36]. W ocenionej dotychczas grupie 27 chorych uzyskano 74% ORR niezależnie od ekspresji PD-L1.

Raki urotelialne

Nadekspresje białka TROP 2 stwierdza się na powierzchni komórek raka u 80% chorych na raka urotelialnego. Nie potwierdzono prognostycznego znaczenia nadekspresji TROP 2 w tym nowotworze, niemniej obecność białka TROP 2 może być punktem uchwytu dla terapii celowanych. W badaniu I/II fazy Faltas i wsp. [37] oceniono skuteczność sacytuzumabu gowitekanu w grupie 6 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego po średnio trzech liniach wcześniejszego leczenia. U 3 chorych uzyskano odpowiedź na leczenie, PFS mieściło się w zależności od chorego w granicach od 6,7 do 8,2 miesiąca, natomiast OS wyniósł od 7,5 do 11,4 miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane.

Rak prostaty

Badania prowadzone w raku prostaty potwierdziły rolę białka TROP 2 w regulacji funkcji integryny b1, która wpływa na zdolność komórki nowotworowej do tworzenia przerzutów. TROP 2 wpływa także na aktywność GTP-azy Rac1, a w konsekwencji indukcję aktywności białka PAK4 zwiększającego zdolność migracji komórek raka prostaty i tworzenia przerzutów odległych. W badaniu Trerotola i wsp. [38] udowodniono regulacyjny wpływ TROP2 na adhezję komórek raka prostaty do fibronektyny przez szlak sygnałowy pośredniczony przez integrynę b1, białka -RACK1, -Src-i FAK, co ma zasadnicze znaczenie dla zdolności migracji komórki nowotworowej i możliwości przerzutowania.

Podsumowanie

Ekspresja TROP 2 jest obecna na komórkach prawidłowych i nowotworowych. Nadekspresja białka TROP 2 jest w wielu nowotworach czynnikiem prognostycznym oraz punktem uchwytu dla terapii celowanych. Terapia wykorzystująca koniugaty przeciwciała anty-TROP 2 z lekiem cytotoksycznym znajduje zastosowanie w leczeniu chorych na wiele nowotworów litych. Obecność białka TROP 2 na komórkach prawidłowych nie prowa-

dzi do istotnego zwiększenia toksyczności prowadzonego leczenia, co prawdopodobnie wynika z faktu większej zależności między toksycznością i lekiem cytotoksycznym zawartym w koniugacie. Dostępne są już wyniki wielu badań, które potwierdzają skuteczność leczenia anty-TROP 2. Wyniki kolejnych prac oceniających efekt kliniczny i bezpieczeństwo stosowania koniugatów przeciwciała anty-TROP 2 z lekiem cytotoksycznym w monoterapii i w połączeniu z innymi cząsteczkami oczekiwane są z ogromnym zainteresowaniem.

Informacje o artykule i deklaracje

Wkład autorów

A.C., T.K.: w równym stopniu przyczynili się do przygotowania manuskryptu.

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Brak.

Konflikt interesów

A.C.: nie zgłasza konfliktu interesów.

T.K.: honoraria za wykłady od firmy Gilead.

Piśmiennictwo

- Lipinski M, Parks DR, Rouse RV, et al. Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; 78(8): 5147–5150, doi: [10.1073/pnas.78.8.5147](https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.5147), indexed in Pubmed: [7029529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7029529/).
- Fornaro M, Dell'Arciprete R, Stella M, et al. Cloning of the gene encoding Trop-2, a cell-surface glycoprotein expressed by human carcinomas. *Int J Cancer*. 1995; 62(5): 610–618, doi: [10.1002/ijc.2910620520](https://doi.org/10.1002/ijc.2910620520), indexed in Pubmed: [7665234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7665234/).
- Ambrogio F, Fornili M, Boracchi P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One*. 2014; 9(5): e96993, doi: [10.1371/journal.pone.0096993](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096993), indexed in Pubmed: [24824621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824621/).
- Guerra E, Trerotola M, Aloisi AL, et al. The Trop-2 signalling network in cancer growth. *Oncogene*. 2013; 32(12): 1594–1600, doi: [10.1038/onc.2012.151](https://doi.org/10.1038/onc.2012.151), indexed in Pubmed: [22562244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22562244/).
- Zeng P, Chen MB, Zhou LN, et al. Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 33658, doi: [10.1038/srep33658](https://doi.org/10.1038/srep33658), indexed in Pubmed: [27645103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645103/).
- Liu T, Liu Y, Bao X, et al. Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating ERK signaling pathway. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75864, doi: [10.1371/journal.pone.0075864](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075864), indexed in Pubmed: [24086649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086649/).
- Bignotti E, Zanotti L, Calza S, et al. Trop-2 protein overexpression is an independent marker for predicting disease recurrence in endometrioid endometrial carcinoma. *BMC Clin Pathol*. 2012; 12: 22, doi: [10.1186/1472-6890-12-22](https://doi.org/10.1186/1472-6890-12-22), indexed in Pubmed: [23151048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151048/).
- Varughese J, Cocco E, Bellone S, et al. High-grade, chemotherapy-resistant primary ovarian carcinoma cell lines overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody. *Gynecol Oncol*. 2011; 122(1): 171–177, doi: [10.1016/j.ygyno.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.002), indexed in Pubmed: [21453957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453957/).
- Wu B, Yu C, Zhou B, et al. Overexpression of TROP2 promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells. *Exp Ther Med*. 2017; 14(3): 1947–1952, doi: [10.3892/etm.2017.4788](https://doi.org/10.3892/etm.2017.4788), indexed in Pubmed: [28962108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962108/).
- Ning S, Liang N, Liu B, et al. TROP2 expression and its correlation with tumor proliferation and angiogenesis in human gliomas. *Neurol Sci*. 2013; 34(10): 1745–1750, doi: [10.1007/s10072-013-1326-8](https://doi.org/10.1007/s10072-013-1326-8), indexed in Pubmed: [23397225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397225/).
- Xu KY, Gu J. [Expression of TROP2 mRNA in left-sided and right-sided colon cancer and its clinical significance]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2009; 12(3): 285–289, indexed in Pubmed: [19434540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434540/).
- Mühlmann G, Spizzo G, Gostner J, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009; 62(2): 152–158, doi: [10.1136/jcp.2008.060590](https://doi.org/10.1136/jcp.2008.060590), indexed in Pubmed: [18930986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930986/).
- Farivar TN, Najafipour R, Johari P. Nano - drug Delivery of Apoptosis Activator 2 to AGS Cells by Liposomes Conjugated with Anti-TROP2 Antibody. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(11): 582–585, doi: [10.4103/1947-2714.103319](https://doi.org/10.4103/1947-2714.103319), indexed in Pubmed: [23181231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181231/).
- Nakashima K, Shimada H, Ochiai T, et al. Serological identification of TROP2 by recombinant cDNA expression cloning using sera of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2004; 112(6): 1029–1035, doi: [10.1002/ijc.20517](https://doi.org/10.1002/ijc.20517), indexed in Pubmed: [15386348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15386348/).
- Ning S, Guo S, Xie J, et al. TROP2 correlates with microvessel density and poor prognosis in hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013; 17(2): 360–368, doi: [10.1007/s11605-012-2105-1](https://doi.org/10.1007/s11605-012-2105-1), indexed in Pubmed: [23207686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23207686/).
- Qiu JR, Tang Qi, Lin H, et al. [Expression and clinical significance of Trop-2 in human pancreatic cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011; 91(2): 103–106, indexed in Pubmed: [21418992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418992/).
- Fong D, Spizzo G, Gostner JM, et al. TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mod Pathol*. 2008; 21(2): 186–191, doi: [10.1038/modpathol.3801001](https://doi.org/10.1038/modpathol.3801001), indexed in Pubmed: [18084248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18084248/).
- Pak MG, Shin DH, Lee CH, et al. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2012; 10: 53, doi: [10.1186/1477-7819-10-53](https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-53), indexed in Pubmed: [22482828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22482828/).
- Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, et al. Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes. *Oncotarget*. 2017; 8(17): 28725–28735, doi: [10.18632/oncotarget.15647](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15647), indexed in Pubmed: [28404926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404926/).
- Heist RS, Guarino MJ, Masters G, et al. Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With an SN-38-Anti-Trop-2 Drug Conjugate, Sacituzumab Govitecan. *J Clin Oncol*. 2017; 35(24): 2790–2797, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1894](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1894), indexed in Pubmed: [28548889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548889/).
- Gray JE, Heist RS, Starodub AN, et al. Therapy of Small Cell Lung Cancer (SCLC) with a Topoisomerase-I-inhibiting Antibody-Drug Conjugate (ADC) Targeting Trop-2, Sacituzumab Govitecan. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(19): 5711–5719, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0933](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0933), indexed in Pubmed: [28679770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679770/).
- Okajima D, Yasuda S, Yokouchi Y, et al. Preclinical efficacy studies of DS-1062a, a novel TROP2-targeting antibody-drug conjugate with a novel DNA topoisomerase I inhibitor DXd. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): e24206, doi: [10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e24206](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e24206).
- Shimizu T, Lisberg A, Sands J, et al. O2-1 Datopotamab Deruxtecane (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in patients with advanced NSCLC: Updated results of TROPION-PanTumor1 phase 1 study*. *Ann Oncol*. 2021; 32: S285, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.524](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.524).
- Lin H, Huang JF, Qiu JR, et al. Significantly upregulated TACSTD2 and Cyclin D1 correlate with poor prognosis of invasive ductal breast cancer. *Exp Mol Pathol*. 2013; 94(1): 73–78, doi: [10.1016/j.yexmp.2012.08.004](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.08.004), indexed in Pubmed: [23031786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23031786/).
- Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol Rep*. 2018; 40(2): 759–766, doi: [10.3892/or.2018.6496](https://doi.org/10.3892/or.2018.6496), indexed in Pubmed: [29901160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901160/).
- Vidula N, Yau C, Rugo H. Trophoblast Cell Surface Antigen 2 gene (TACSTD2) expression in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 194(3): 569–575, doi: [10.1007/s10549-022-06660-x](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06660-x), indexed in Pubmed: [35789445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789445/).
- Lin H, Zhang H, Wang J, et al. A novel human Fab antibody for Trop2 inhibits breast cancer growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2014; 134(5): 1239–1249, doi: [10.1002/ijc.28451](https://doi.org/10.1002/ijc.28451), indexed in Pubmed: [23982827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982827/).
- Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*. 2015; 6(26): 22496–22512, doi: [10.18632/oncotarget.4318](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4318), indexed in Pubmed: [26101915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101915/).
- Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;

- 21(17): 3870–3878, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3321](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3321), indexed in Pubmed: [25944802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944802/).
30. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 741–751, doi: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213), indexed in Pubmed: [30786188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786188/).
31. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(16): 1529–1541, doi: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485), indexed in Pubmed: [33882206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/).
32. Spring L, Tolane S, Desai N, et al. Phase 2 study of response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with localized triple-negative breast cancer: Results from the NeoSTAR trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16_suppl): 512–512, doi: [10.1200/jco.2022.40.16_suppl.512](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.512).
33. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1709–1718, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.004), indexed in Pubmed: [32946924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946924/).
34. Rugo HS, Bardia A, Tolane SM, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2–metastatic breast cancer. *Future Oncol*. 2020; 16(12): 705–715, doi: [10.2217/fon-2020-0163](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0163), indexed in Pubmed: [32223649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223649/).
35. Krop I, Juric D, Shimizu T. Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2-breast cancer: Results from the phase 1 TROPION–PanTumor01 study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2021.
36. Schmid P, Jung KH, Wosocki PJ, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): initial results from BEGONIA, a phase 1b/2 study. *Ann Oncol*. 2022; 33(suppl_3): S194–S223.
37. Faltas B, Goldenberg DM, Ocean AJ, et al. Sacituzumab Govitecan, a Novel Antibody–Drug Conjugate, in Patients With Metastatic Platinum–Resistant Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2016; 14(1): e75–e79, doi: [10.1016/j.clgc.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.10.002), indexed in Pubmed: [26541586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541586/).
38. Trerotola M, Jernigan DL, Liu Q, et al. Trop-2 promotes prostate cancer metastasis by modulating $\beta(1)$ integrin functions. *Cancer Res*. 2013; 73(10): 3155–3167, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-12-3266](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3266), indexed in Pubmed: [23536555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536555/).

Igor Symonowicz¹, Marek Zadrożny², Ewa Kalinka¹

¹Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

²Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Immunoterapia u chorych na raka piersi

Immunotherapy in breast cancer patients

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
Klinika Onkologii, Instytut Centrum
Zdrowia Matki Polki
Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
e-mail: ewakalinka@wp.pl

STRESZCZENIE

Immunoonkologia w leczeniu chorych na raka piersi oraz innych chorób nowotworowych jest w ostatnich latach dziedziną szeroko badaną, a w wielu wskazaniach już stosowaną rutynowo w praktyce. W licznych badaniach klinicznych prowadzonych u chorych z różnych podtypami raka piersi oceniano stosowanie szczepionek skierowanych na fragmenty białek znajdujących się na powierzchni komórek nowotworowych. Przeciwciała hamujące oś PD-1/PD-L1 stosowane w monoterapii czy w połączeniu z chemioterapią lub z innymi lekami mającymi na celu zwiększenie immunogenności mają już udokumentowaną naukowo skuteczność. Zarejestrowano także pierwsze leki z tej grupy u chorych na raka piersi. Obecnie mamy dostępne wyniki badań leczenia immunologicznego we wszystkich typach raka piersi oraz wszystkich stopniach zaawansowania. Celem niniejszego przeglądu doniesień naukowych i badań klinicznych jest przedstawienie obecnej wiedzy na temat immunoterapii u chorych na raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, immunoterapia, PD-L1

ABSTRACT

Immunooncology is in the area of the widely researched and used in practice in breast cancer and other neoplasms in the last years. Vaccines directed to different proteins' fragments expressed on breast cancer cells were evaluated in numerous clinical trials in different types of breast cancer. Antibodies inhibiting axis of the PD-1/PD-L1, used in monotherapy, combination with chemotherapy or with other drugs which goal is the increasing immunogenicity have proved efficacy in breast cancer with the first registrations in this entity. The results of immune-treatment studies are available in all types of breast cancer and all stages of this disease. The aim of this review was to present the results of pivotal clinical trials and the current knowledge in the field of immunotherapy in breast cancer patients

Keywords: breast cancer, immunotherapy, PD-L1

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 434–445

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (22,9% zachorowań na nowotwory) i stanowi drugą pod względem przyczyn zgonu (15,1% zgonów) z powodu chorób nowotworowych) u kobiet w 2019 roku w Polsce. Ryzyko życiowe wystąpienia raka piersi wynosi w Europie około 9,1%. Nowotwór ten jest najczęściej rozpoznawany pomiędzy 45. a 69. rokiem życia [1, 2].

Rak piersi jest dzielony na kilka podtypów. W praktyce klinicznej, do ich oznaczenia używa się najczęściej surogatów immunohistochemicznych, takich jak ekspresja receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*), progesteronowego (PR, *progesteron receptor*), ekspresja

lub amplifikacja receptora HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) czy indeks proliferacyjny Ki67 [3]. Dodatnia ekspresja ER jest stwierdzana w 80%, a PR w 40–70% przypadków raka piersi. Nadekspresję receptora HER-2 stwierdza się rzadziej niż ekspresję receptorów steroidowych (u około 20–35% pacjentek) [4]. Brak ekspresji ER, PR i receptora HER-2 pozwala na rozpoznanie raka potrójnie ujemnego (TNBC, *triple-negative breast cancer*). Stwierdzenie obecności danego receptora ma znaczenie prognostyczne oraz predykcyjne.

Obecnie, leczenie immunologiczne ma szerokie zastosowanie zarówno w nowotworach litych, jak i hematologicznych. Komórki nowotworowe, w tym raka piersi we wczesnych fazach kancerogenezy wytwarzają klon komórek, który wymyka się spod kontroli układu

immunologicznego. Może to skutkować tym, że antygeny komórek nowotworowych nie są prezentowane limfocytom T cytotoksycznym przez komórki prezentujące antygen (takie jak komórki dendrytyczne) w regionalnym węzle chłonnym. Do immunosupresji skierowanej w kierunku komórek chłonnych przyczyniają się również komórki mikrośrodowiska guza, (TME, *tumor micro-environment*), takie jak: limfocyty B, monocyty oraz komórki tkanki tłuszczowej, fibroblastów czy komórek nabłonkowych. Zastosowanie przeciwciał z grupy anty-CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), anty-PD-1 (*programmed death receptor 1*), anty-PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) czy innych leków stymulujących odpowiedź immunologiczną przeciwnowotworową ma za zadanie odblokować immunosupresję, odtwarzając prawidłowe mechanizmy immunologiczne, skierowane przeciwko komórkom nowotworowym [5, 6].

Rak piersi jest uznawany za tak zwany „zimny” immunologicznie nowotwór i, jak wspomniano, stanowi bardzo heterogenną jednostkę chorobową. Rak potrójnie ujemny wyróżnia się inną biologią i jest bardziej immunogenny od pozostałych podtypów. Coraz częściej traktuje się go jako oddzielną jednostkę chorobową.

Obecnie zarejestrowanych jest kilka rodzajów cząsteczek wpływających na układ immunologiczny u pacjentów chorych na nowotwory. Wiele leków immunologicznych ma udowodnioną skuteczność w licznych nowotworach litych i są już od kilku lat stosowane powszechnie w klinice. Poszukiwanie nowych metod leczniczych u chorych na raka piersi, wydłużających przeżycia całkowite u chorych z przerzutową chorobą oraz zmniejszających ryzyko nawrotu choroby u pacjentek leczonych z założeniem radykalnym skłoniło badaczy do analizowania tych cząsteczek również w tej grupie chorych. Niniejszy przegląd doniesień naukowych i badań klinicznych ma na celu przedstawienie obecnej wiedzy na temat immunoterapii u chorych na raka piersi.

Układ immunologiczny może być pobudzony między innymi poprzez podanie szczepionki, czyli danego antygeny. Mechanizm ten powszechnie wykorzystywany w profilaktyce chorób zakaźnych, jest coraz częściej badany i stosowany w onkologii. Ową metodę nazywamy immunoterapią czynną. Pobudzenie odpowiedzi komórkowej i humoralnej z założenia powinno doprowadzić do swobodnego zniszczenia komórek nowotworowych.

Jednym z antygenów stosowanych jako szczepionka w raku piersi jest MUC1 (*Mucin1*) — białko należące do rodziny mukoprotein. Jego ekspresja jest stwierdzana nie tylko na komórkach nowotworowych, ale i na prawidłowych, takich jak nabłonkowe. Markery nowotworowe raka piersi Ca15-3 oraz Ca27-29 należą do grupy mukoprotein. Wynik jednego z największych badań szczepionek, fazy III, udowodnił skuteczność Theratope (STn-KLH), szczepionki, która jest konjugatem syntetycznej cząsteczki z MUC1. W badaniu udział

wzięło 1208 chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, leczonych hormonalnie. Pacjentki w ramieniu z Theratope miały znacznie dłuższy czas do progresji (TTP, *time to progression*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [7]. W innych małych badaniach wczesnych faz u pacjentek chorych na raka piersi luminalnego oraz w badaniach na myszach wstępnie udowodniono skuteczność szczepionek PANVAC, L-BLP25 i AuNP (*PEGylated gold nanoparticle*) innych konjugatów zawierających jednostkę MUC1 [8–10]

Receptor HER-2 lub jego fragmenty są kolejnym białkiem, który jest stosowany jako antygen w badaniach nad szczepionkami przeciwnowotworowymi. Peptyd E72, który jest częścią receptora HER-2 stosowany był w leczeniu adiuwantowym z jednoczesnym podawaniem czynników wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) u pacjentek z rakiem piersi HER-2-dodatnim w badaniach faz I i II. W ramieniu z E72 stwierdzono zwiększenie o 9%, 5-letniego DFS (*disease-free survival*) [11].

Obecnie toczy się badanie fazy III oceniające skuteczność peptydu E75, innego fragmentu receptora HER-2, w połączeniu z GM-CSF, mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby u pacjentek z rakiem piersi z niską ekspresją receptora HER-2 [12]. Szczepionki przeciwko receptorowi HER-2 były łączone również u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi z trastuzumabem oraz lapatynibem [7, 13].

Jednym z kierunków rozwoju immunoterapii jest stosowanie przeciwciał bispecyficznych, czyli zawierających w jednej cząsteczce dwa przeciwciała skierowane przeciwko różnym antygenom. Katumaksomab to pierwsze przeciwciało tego typu zarejestrowane w onkologii, w leczeniu międzybłoniaka otrzewnej. Jest to przeciwciało posiadające część wiążącą EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*) i część wiążącą CD3 powodującą aktywację limfocytów T, NK (*natural killers*), makrofagów czy komórek dendrytycznych powodując ich immunotoksyczność [14]. Pierwszym przeciwciałem tego typu stosowanym w raku piersi jest ertumaksomab. Cząsteczka ta zawiera przeciwciało wiążące receptor HER-2 oraz CD3. Wyniki pierwszych badań przedklinicznych wskazują na niską toksyczność oraz wysoki odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) sięgający do 33% u kilkunastu pacjentek z HER-2 rakiem piersi w IV stopniu zaawansowania [15]. Badane są również przeciwciała bispecyficzne w połączeniu z GM-CSF z niskimi dawkami interleukiny 2 (IL-2, *interleukine 2*) [16].

Cząsteczka IMP321 ma zdolności pobudzania komórek limfocytów T, limfocytów NK i komórek dendrytycznych i jest rozpuszczalną formą receptora LAG-3 (*Lymphocyte activation gene-3*), która łączy się z receptorem CD4 na komórkach układu odpornościowego, przez co dochodzi do ich aktywacji. W badaniach klinicznych I i II fazy u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, w połączeniu z pa-

klitakselem w schemacie cotygodniowym, takie leczenie skutkowało wysokim ORR sięgającym 50% w porównaniu z 25-procentowym ORR w ramieniu bez IMP321. W porównaniu dwóch ramion badań stosowanie IMP321 nie wiązało się z istotnie większą toksycznością [17].

Enzymy IDO-1 i IDO-2 (*indoleamine 2,3-dioxygenase*) znajdują się w komórkach dendrytycznych i innych komórkach prezentujących antygen i powodują degradację tryptofanu. Ten zaś jest aminokwasem egzogennym potrzebnym do budowy wielu białek, na przykład niektórych neuroprzekaźników. Jest on też potrzebny limfocytom T do aktywacji i namnażania. Aktywność IDO w mikrośrodku guza powoduje zmniejszenie ilości tryptofanu, przez co zaburzeniu ulega proliferacja limfocytów T cytotoksycznych. Drobnocząsteczkowy inhibitor IDO — indoksymod, jest badany w kontekście leczenia chorych na różne nowotwory. Inhibitory IDO są najczęściej stosowane w połączeniu z inną metodą immunoterapii w celu przełamania immunooporności. W badaniu I/II fazy u pacjentek z rakiem piersi w IV stopniu zaawansowania zastosowano indoksymod ze szczepionką zawierającą komórki dendrytyczne z antygenem p53, który jest transdukowany przez adenowirusa. W badaniu stwierdzono wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [18]. Obecnie prowadzone są inne badania z inhibitorami IDO w tym rozpoznaniu [19].

Receptor PD-L1 na powierzchni komórki nowotworowej i jego ligand PD-1 na limfocycie, po aktywowaniu uruchamia ścieżkę powodującą anergię limfocytów i powoduje przez to brak „agresji immunologicznej” skierowanej na komórkę nowotworową. Liczne leki anty-PD-1 i anty-PD-L1 stosowane są w różnych nowotworach litych i hematologicznych [20]. Zarejestrowano już leki z tej grupy do leczenia chorych na raka piersi, a kilka z nich jest w trakcie badań klinicznych. W badaniach stwierdzono, że 50% TNBC oraz 20% ER+, HER-2-ujemnych raków piersi wykazuje ekspresję PD-L1 [21].

Pembrolizumab to przeciwciało anty-PD-1. W licznych badaniach udowodniono jego skuteczność i został on zarejestrowany w leczeniu neoadiuwantowym oraz u chorych na rozsialego raka piersi. W badaniach z tą cząsteczką pacjentów stratyfikowano na podstawie czynnika CPS (*combined positive score*), który jest iloczynem komórek PD-L1-pozytywnych (komórek nowotworu i podścieliska) do 100 x ogólnej ilości komórek nowotworowych. Za wynik pozytywny uznawany jest CPS większy lub równy 1.

Wynik badania III fazy KEYNOTE-522 udowodnił skuteczność pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią neoadiuwantową z leczeniem podtrzymującym pembrolizumabem po zabiegu operacyjnym u pacjentek z TNBC. Punktem końcowym badania był odsetek całkowitej remisji patologicznej (pCR, *pathologic complete response*).

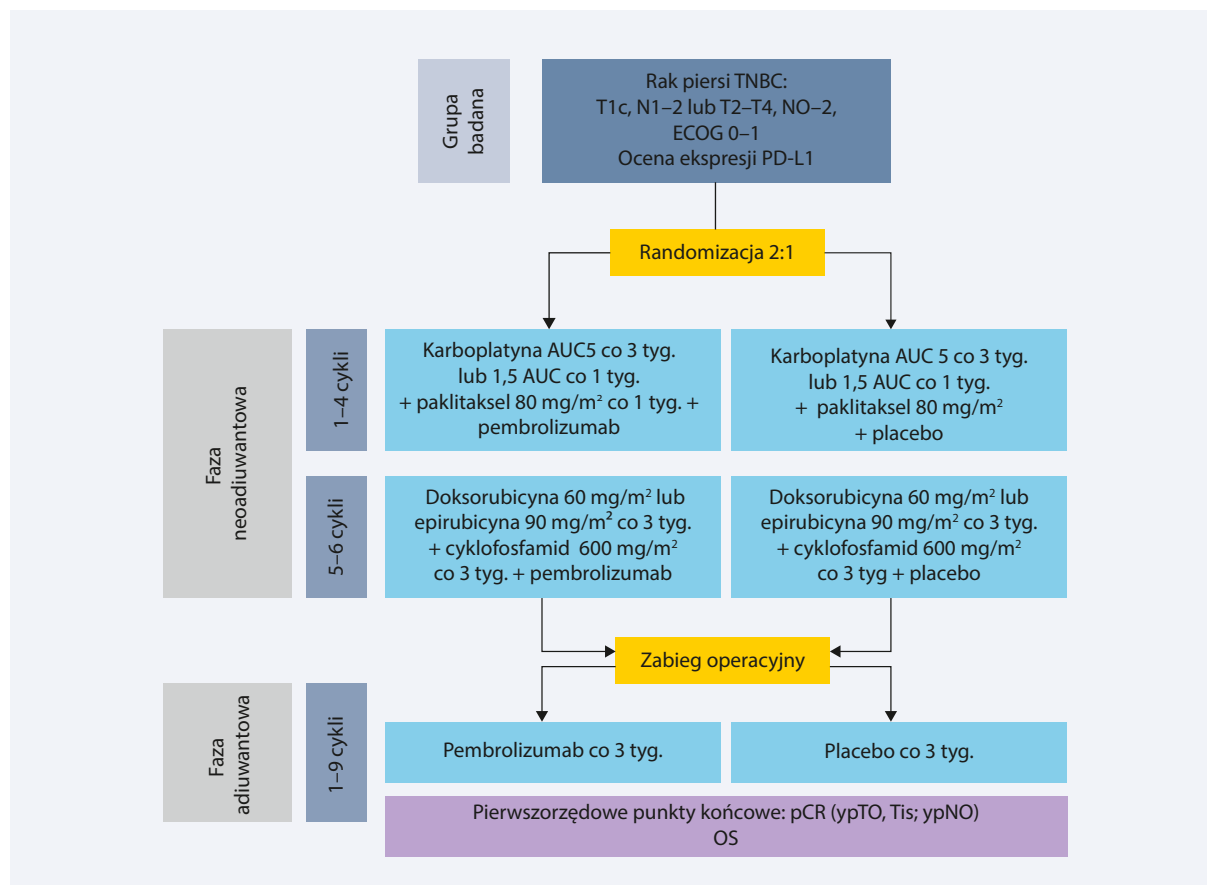
W ramieniu z pembrolizumabem i chemioterapią, pCR uzyskało 64,8% pacjentek w porównaniu z 51,2% w ramieniu placebo + chemioterapia. Toksyczność leczenia ≥ 3 stopnia była o 5% większa w ramieniu z pembrolizumabem. W najnowszej 39-miesięcznej obserwacji przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) w ramieniu z lekiem badanym wynosiło 84,5% w porównaniu z 76,8% w ramieniu z placebo i chemioterapią [22–24] (ryc. 1).

Wynik badania KEYNOTE-355, III fazy, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, udowodnił skuteczność pembrolizumabu u pacjentek z rakiem TNBC w połączeniu z chemioterapią w I linii leczenia choroby rozsianej. Badacz miał w tej próbie klinicznej możliwość wyboru chemioterapii spośród: paklitakselu, nab-paklitakselu, gemcytabiny i karboplatyny. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były PFS i OS u pacjentek z ≥ 10 CPS i ≥ 1 CPS, a drugorzędowym ORR. Mediana PFS w grupie pacjentek z CPS ≥ 10 była dłuższa o 4 miesiące w grupie z pembrolizumabem, a w grupie CPS ≥ 1 o 2 miesiące na korzyść leczenia w ramieniu z pembrolizumabem. Stwierdzona toksyczność pembrolizumabu była wcześniej znana w ramieniu chemioterapia + pembrolizumab, gdzie częstość zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) w stopniu ≥ 3 wynosiła 15,9% w porównaniu z 14,1% w ramieniu kontrolnym. Wstępne dane dotyczące porównania wydłużenia mediany OS w grupie pacjentek ≥ 10 CPS otrzymującej pembrolizumab z ramiem kontrolnym to 23 miesiące vs. 16,1 miesiąca [25] (ryc. 2).

Podanie jednej dawki cyklofosfamidu, dożylnie w badaniu fazy II, przed leczeniem pembrolizumabem u pacjentek z TNBC w IV stopniu zaawansowania miało na celu uwolnienie antygenów nowotworowych do krwi pacjenta w celu łatwiejszego ich późniejszego prezentowania przez komórki prezentujące antygen, lecz nie przyniosło oczekiwanych korzyści. Wskaźnik ORR w badaniu tym wyniósł 21%, a progresję choroby stwierdzono u 78% pacjentek. Odpowiedź wystąpiła u osób z powikłaniami na tle immunologicznym i pobudzeniem limfocytów B [26].

Połączenie chemioterapii z pembrolizumabem badane było również u pacjentek chorych na rozsianego raka piersi ER-dodatniego/HER-2-ujemnego i TNBC. Pacjentki leczone były kapecytabiną 1000 mg/m² przez 14 dni w cyklu co 21 dni w połączeniu z bezpośrednią dawką 200 mg pembrolizumabu. Kryterium włączenia było przebycie co najmniej I linii leczenia paliatywnego. Mediana PFS wyniosła 4 miesiące, a mediana OS — 15,3 miesiąca [27].

Pembrolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia w raku TNBC w IV stopniu zaawansowania badano w porównaniu do chemioterapii w badaniu III fazy, KEYNOTE-119. Punktem końcowym było ocena OS. Największe wydłużenie mediany OS o ponad



Rycina 1. Schemat badania KEYNOTE-522 (opracowanie autorów na podstawie publikacji końcowej badania [22–24]); TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; PDL-1 (*programmed death ligand 1*) — ligand programowanej śmierci komórki typu 1; AUC (*area under ROC curve*) — pole pod krzywą; pCR (*pathologic complete response*) — całkowita remisja patologiczna; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

2 miesiące, stwierdzono w grupie $CPS \geq 20$. W grupie $CPS \geq 10$ stwierdzono wydłużenie mediany OS o 1 miesiąc, a w grupie $CPS \geq 1$ mediany OS były porównywalne. Leczenie pembrolizumabem wiązało się ze znacznie lepszą tolerancją. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia były częstsze o 14% w grupie otrzymującej chemioterapię [28].

Pembrolizumab po co najmniej jednej linii leczenia był również podawany w monoterapii w badaniu II fazy (bez grupy porównawczej), KEYNOTE-086 u chorych na TNBC w IV stopniu zaawansowania. Wskaźnik ORR, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniósł 18%. Oceniono również medianę PFS która wyniosła 2,1 miesiąca oraz medianę OS — 18 miesięcy [29, 30].

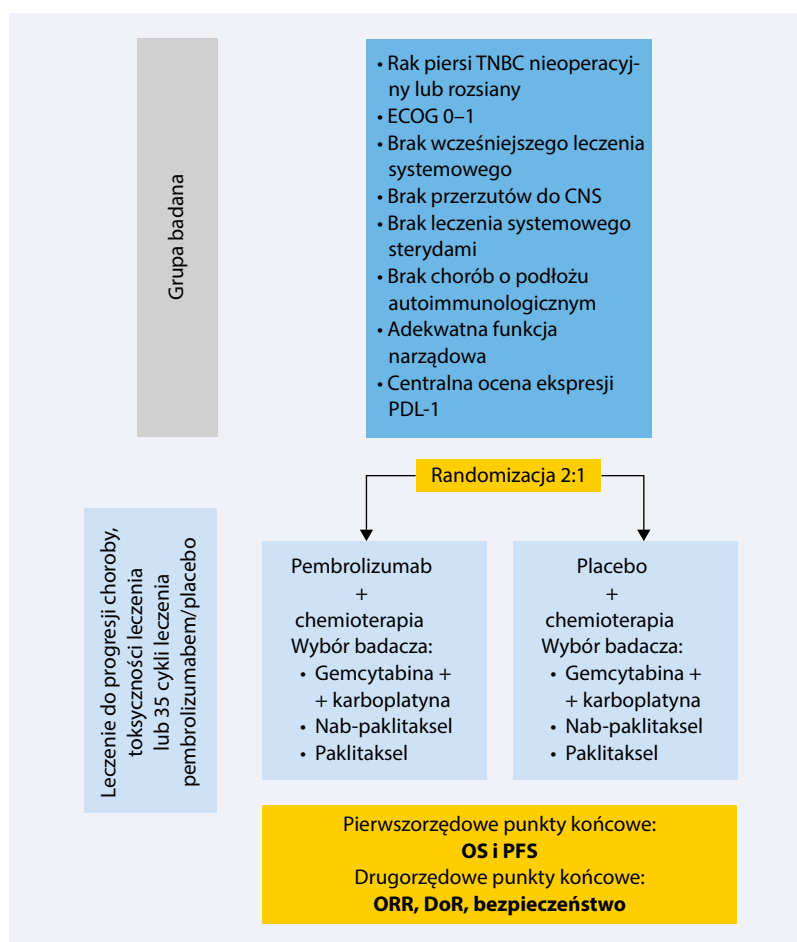
Pembrolizumab badany był również w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER-2-ujemnego i TNBC w skojarzeniu z chemioterapią. Połączenie kapecytabiny z pembrolizumabem badano w badaniu II fazy u pacjentek po co najmniej jednej linii hormonalnej. Grupa pacjentek z profilem receptorowym ER+/HER-2-ujemna była mała i liczyła 14 pacjentek.

Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca i w porównaniu z historyczną grupą była dłuższa o 2 miesiące [31].

Oceniano również kombinacje leczenia immunologicznego z inhibitorami CDK 4/6 — skojarzenie abemacyklibu z pembrolizumabem u pacjentek z rozsiałym rakiem piersi ER+/HER-2-ujemnym po co najmniej 1–2 liniach leczenia systemowego. Wynik badania w fazie IB wykazał, że skojarzenie to spowodowało wystąpienie u chorych 69% działań niepożądanych w co najmniej 3 stopniu. W grupie 26 pacjentek 9 zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i stwierdzono 2 zgony z powodu toksyczności. Wskaźnik ORR wyniósł 23%, natomiast co do danych PFS i OS nie ma jeszcze wyników [28, 32].

Wynik badania II fazy połączenia erybuliny z pembrolizumabem w rozsiałym raku piersi ER+/HER-2-ujemnym pokazał nieznaczne wydłużenie OS na korzyść połączenia leków, z medianą 13,4 miesiąca w porównaniu z medianą 12,5 miesiąca w ramieniu monoterapii erybuliną w grupie ITT (*intention-to-treat*) przy nieznacznie większej toksyczności [33].

Inne przeciwciała anty PD-1 — niwolumab jest jeszcze niezarejestrowanym lekiem w raku piersi. W badaniu



Rycina 2. Schemat badania KEYNOTE-355 (opracowanie autorów na podstawie publikacji końcowej badania [25]); TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; CNS (*central nervous system*) — centralny układ nerwowy; PDL-1 (*programmed death ligand 1*) — ligand programowanej śmierci komórki typu 1; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; DoR (*duration of response*) — czas trwania odpowiedzi

II fazy z randomizacją TONIC oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w rozszanym TNBC w liniach leczenia od I do III. Pacjentki podzielone były na grupy, które otrzymywały przed niwolumabem przez dwa tygodnie leczenie wstępne, mające na celu zwiększenie immunogenności komórek raka piersi. W leczeniu wstępnym stosowane były: radioterapia, cyklofosfamid, doksorubicyna lub cisplatyna, a w ostatniej grupie nie było leczenia wstępnego i pacjentki leczono wyłącznie niwolumabem. Punktem końcowym badania był ORR. Najlepszy wynik ORR według iRECIST stwierdzony został dla doksorubicyny — 35%, a następnie dla cisplatyny 25%. Wynik tego badania pokazał, szczególnie po indukcji doksorubicyną oraz cisplatyną, deregulację licznych genów odpowiadających za odpowiedź immunologiczną, w tym genów kodujących PD-1 i PD-L1. Jednym z wniosków z badania było to, że zastosowanie krótkiego leczenia

wstępnego powodującego między innymi uwolnienie antygenów nowotworów może zwiększać odpowiedź na immunoterapię [34, 35].

CheckMate 7FL jest obecnie trwającym badaniem, w którym ocenia się skuteczność niwolumabu w leczeniu okołoperacyjnym chorych na raka ER+/HER2-ujemnego, wysokiego ryzyka. W tym badaniu III fazy, wysokie ryzyko nawrotu definiowane jest jako złośliwość w stopniu G3, przy ekspresji ER $\geq 1\%$ lub w stopniu G2, gdy ekspresja ER była od 1 do 10%. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest odsetek pCR, a drugorzędowymi OS i DFS. Obecnie oczekujemy na pierwsze doniesienia o skuteczności [36].

Doniesienia o łączeniu niwolumabu u pacjentek z TNBC w IV stopniu zaawansowania z bempegaldesleukiną (Bempeg, NKTR-214), czyli cząsteczką pobudzającą szlak IL-2, są dostępne w wynikach z badania

PIVOT-02. Do badania faz I i II rekrutowano pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi, u których kojarzono dwie metody immunoterapii. Po analizie patologicznej stwierdzono, że po zastosowaniu Bempreg doszło do zwiększenia ekspresji PD-L1 u pacjentek, które miały wcześniej tą ekspresję na poziomie $< 1\%$ do $> 1\%$ oraz dochodziło do zwiększonej infiltracji limfocytów w guzie (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*). Tolerancja leczenia nie była znacząco gorsza w ramieniu z Bempreg względem monoterapii niwolumabem. Doniesienia te sugerują, że pacjentki z brakiem ekspresji PD-L1 mogą odnosić korzyść z takiej kombinacji leczenia immunologicznego [37–39].

Durwalumab (przeciwciało anti-PD-L1) w połączeniu z tremelimumabem (przeciwciało anti-CTLA-4) oceniano w badaniu pilotażowym w małej grupie pacjentek z rozsiałym TNBC oraz ER+/HER-2-ujemnym. Wskaźnik ORR oceniono według klasyfikacji RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) i w całej grupie wyniosła 17%. Trzeba zaznaczyć, że w grupie pacjentek ER+ wyniosła 0%, natomiast w TNBC — 43%. W momencie publikacji wyników badania nie osiągnięto mediany PFS dla kohorty TNBC, a dla pacjentek ER+ wyniosła 2,2 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta dla żadnej z kohort [40].

Podobnie jak leki anti-PD-1, również przeciwciała anti-PD-L1 badane były w leczeniu okołooperacyjnym u chorych na raka piersi. W prospektywnym badaniu II fazy GeparNuevo z randomizacją porównano durwalumab z placebo w połączeniu z leczeniem systemowym nab-paklitaksem z ddEC (*dose-dense epirubicin, cyclophosphamide*). Głównym punktem końcowym była częstość pCR. W rezultacie u 53,4% pacjentek w ramieniu z durwalumabem stwierdzono pCR, a w ramieniu z placebo u 44,2%. Po analizach stwierdzono, że im większa infiltracja limfocytów (TILs) w guzie, tym większe szanse na uzyskanie pCR. Toksyczność leczenia nie różniła się istotnie pomiędzy ramionami. Toksyczność przeciwciała była wcześniej już znana i obejmowała głównie toksyczność endokrynologiczną [41].

Aby zwiększyć immunogenność raka piersi, podjęto próbę stosowania leków antyangiogennych w połączeniu z przeciwciałami anti-PD-L1. W badaniu pilotażowym, wstępnie oceniono skojarzenie durwalumabu z bewacyzumabem. U podstawy zastosowania takiego połączenia leżą badania udowodniające wpływ VEGF-A (*vascular endothelial growth factor-A*) nie tylko na angiogenezę, ale i hamowanie dojrzewania komórek prezentujących antygen, takich jak komórki dendrytyczne oraz powstawanie makrofagów związanych z guzem [42, 43]. Ponadto zastosowanie bewacyzumabu w innych nowotworach, takich jak rak nerki, zwiększało infiltrację limfocytów T w guzie. U pacjentek na HER-2-ujemnego zaawansowanego raka piersi, wcześniej nieleczonych bewacyzumabem, przeprowadzono badanie fazy IB skojarzenia

durwalumabu z bewacyzumabem. Protokół badania nie pozwalał na hormonoterapię pacjentkom ER+ i PR+. Bewacyzumab był stosowany przed włączeniem przeciwciała anti-PD-L1, a następnie podawano leczenie łączone bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg z durwalumabem w dawce 10 mg/kg co 14 dni w cyklach co 28 dni do toksyczności lub progresji choroby. Oceniona mediana PFS wynosiła 3,5 miesiąca a OS — 11 miesięcy. Różnice w PFS nie były istotne pomiędzy chorymi na raki luminalne a chorymi na TNBC. Zauważono różnice w zakresie OS na korzyść chorych na nowotwory luminalne — 19,8 miesiąca, w porównaniu z TNBC, gdzie mediana OS wyniosła 7,4 miesiąca. Różnica ta może wynikać z leczenia hormonalnego, jakie pacjentki mogły otrzymać w kolejnych liniach terapii. Wynik tego badania udowodnił, że zastosowanie bewacyzumabu spowodowało zmniejszenie aktywności i liczby limfocytów supresorowych. Doniesienie to daje wstępne przesłanki do dalszych badań nad takimi połączeniami [44].

Durwalumab analizowano również w badaniach wczesnych faz z olaparybem, czyli inhibitorem PARP u pacjentek z mutacją germinálną *BRCA1* lub *BRCA2*. Skuteczność inhibitorów PARP w przerzutowym raku piersi udowodnił wynik badania OlympiAD, w którym porównano skuteczność olaparybu z chemioterapią w trakcie I linii leczenia paliatywnego [45]. Koszykowe badanie MEDIOLA, które umożliwiło włączenie pacjentek chorych na raka piersi z mutacją *BRCA*, polegało na czterotygodniowym leczeniu olaparybem w monoterapii w dawce 300 mg 2 × dziennie doustnie, a następnie dołączeniu durwalumabu podawanego w dawce stałej 1500 mg dożylnie co 28 dni. Leczenie prowadzone było do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W kohorcie pacjentek chorych na TNBC, mediana PFS wyniosła 30,8 miesiąca, podczas gdy w badaniu OlympiAD ogólnie w grupie w ramieniu z olaparybem mediana PFS wyniosła 7 miesięcy. Po analizie podgrup zauważono, że u pacjentek, które miały najlepsze wyniki OS, stwierdzono zwiększoną infiltrację limfocytów w guzie, co ponownie wskazuje na predykcyjne znaczenie tego czynnika [46, 47].

W badaniu I fazy, mającym na celu ocenić dawkowanie połączenia durwalumabu z trastuzumabem u chorych na zaawansowanego HER-2-dodatniego raka piersi, przeprowadzono również analizę bezpieczeństwa stosowania tego skojarzenia. Nie stwierdzono zwiększenia toksyczności, w tym szczególnie istotnej w tej podgrupie chorych kardiotoxyczności [48].

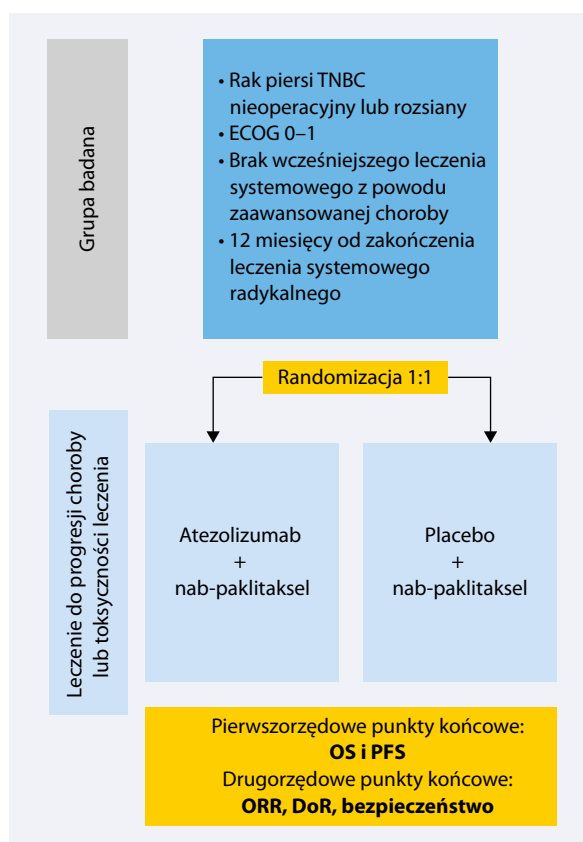
Kolejnym przeciwciałem anti-PD-L1 zarejestrowanym w TNBC w IV stopniu zaawansowania w I linii leczenia jest atezolizumab. Do badania rejestracyjnego III fazy IMpassion 130, włączono około 900 pacjentek porównując skuteczność atezolizumabu z nab-paklitaksem wobec placebo z nab-paklitaksel. Mediana PFS w ramieniu atezolizumab + nab-paklitaksel wyniosła 7,2 miesiąca w porównaniu z 5,5 miesiąca dla ramienia

placebo. Zaobserwowano różnice w PFS w zależności od ekspresji PD-L1. U pacjentek z nowotworem PD-L1-pozytywnym (> 1% dodatnich komórek) mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca w porównaniu z chorymi na raka PD-L1-ujemnego, u których mediana PFS osiągnęła 5 miesięcy. Istotna statystycznie różnica w zakresie OS pomiędzy ramionami wyniosła około 7 miesięcy na korzyść ramienia z atezolizumabem i było to odpowiednio 25,4 do 17,9 miesiąca. Toksyczność leczenia była typowa dla leczenia immunologicznego i nie różniła się znacząco pomiędzy ramionami. Na podstawie tego badania EMA (*European Medicines Agency*) i FDA (*Food and Drug Administration*) zarejestrowały atezolizumab zgodnie z protokołem badania u pacjentek PD-L1-pozytywnych [49] (ryc. 3).

Kolejne przeprowadzone badanie IMpassion 131, III fazy, bliźniacze do badania IMpassion 130, w którym analizowano połączenie atezolizumabu, tym razem z paklitaksellem w I linii leczenia TNBC z przerzutami, okazało się negatywne. Wyniki były zaskoczeniem, gdyż nie udało się osiągnąć założonych punktów końcowych, zauważono nawet skrócenie OS w grupie z lekiem badanym. Postuluje się, że konieczność stosowania przed podaniem paklitakselu niż przed nab-paklitaksellem większych dawek w premedykacji leków z grupy steroidów, czyli leków immunosupresyjnych, może mieć negatywny wpływ na wyniki badania [50].

Tak jak wcześniej omawiane przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1, po udowodnionej skuteczności w leczeniu paliatywnym tak i atezolizumab był oceniany w leczeniu okołooperacyjnym u chorych na raka piersi. Badanie III fazy, IMpassion 031, w którym kwalifikowano pacjentki z guzem w piersi > 2 cm, TNBC do leczenia przedoperacyjnego systemowego w połączeniu z atezolizumabem. Lek badany lub placebo łączony był z nab-paklitaksellem oraz dokсорubicyną. Punktem końcowym pierwszorzędowym badania był odsetek pCR w grupie ITT w populacji chorych z guzami PD-L1-pozytywnymi. Za pozytywny wynik PD-L1 uznano wynik > 1%. W ramieniu z atezolizumabem, stwierdzono większą częstość pCR (57,6%) niż w populacji w ramieniu z placebo (41,1%). Ciekawym znaleziskiem w analizie podgrup jest stwierdzenie częstszego pCR u pacjentek N+ w porównaniu z N- (pCR 26,6% vs. 8,8%) [51].

NeoTRIPaPDL1 to kolejne otwarte badanie III fazy, w którym stosowano atezolizumab. Badanie końcowo okazało się negatywne. Kryterium włączenia był trójjemny rak piersi w stopniach zaawansowania: cT1cN1, cT2N1, cT3N0. W badaniu tym schemat z dokсорubicyną był podawany po zabiegu operacyjnym, a nab-paklitaksel z karboplatyną podawany był z lub bez atezolizumabu przedoperacyjnie. Odsetek pCR był tym razem drugorzędowym punktem końcowym, natomiast EFS — pierwszorzędowym, którego wyniki są jeszcze niedojrzałe. Nie stwierdzono istotnej różnicy w pCR



Rycina 3. Schemat badania IMpassion 130 (opracowanie autorów na podstawie publikacji końcowej badania [49]); TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; DoR (*duration of response*) — czas trwania odpowiedzi

w żadnej z grup (43,5% atezolizumab + chemioterapia vs. 40,8% chemioterapia) [52] (tab. 1).

W odróżnieniu od innych nowotworów łitych, rola immunoterapii u chorych na raka piersi jest jeszcze na początku drogi badań. Pierwsze rejestracje leków z tej grupy dotyczą jedynie atezolizumabu i pembrolizumabu. Wyniki badań kliniczne pokazują pewną skuteczność zarówno szczepionek, jak i przeciwciał blokujących punkty kontroli immunologiczne we wszystkich typach raka piersi. Najwięcej pozytywnych badań opublikowano w podtypie TNBC raka piersi, co można tłumaczyć jego odrębnościami genetycznymi, patologicznymi oraz tym, że jest bardziej immunogenny od pozostałych. Podobnie jak w innych nowotworach, wyniki badań wskazują, że nie ma jednego dobrego czynnika predykcyjnego odpowiedzi na immunoterapię. Czynniki takie jak wysoka ekspresja PD-L1, infiltracja guza komórkami immunologicznymi (TILs) czy TMB (*tumor mutational burden*) to czynniki, których obecność zwiększa

Tabela 1. Zestawienie badań w raku piersi z przeciwciałami PD-1 i PD-L1

Przeciwciała anty-PD-1						
Nazwa badania	Faza badania	Leki badane	Typ raka piersi	Stożenie zaawansowania	Punkty końcowe	Wyniki
KEYNOTE 522	III faza	Pembrolizumab + paklitaksel cotygodniowo + karboplatyna + doksorubicyna lub epirubicyna + cyklofosfamid vs. placebo + paklitaksel cotygodniowo + karboplatyna + doksorubicyna lub epirubicyna + cyklofosfamid	TNBC	T1c N1-N2 T2-T4 N0-2	Pierwszorządowe: pCR, EFS Drugorzędowe: OS	pCR lek badany + chemioterapia — 64,8% vs. placebo + chemioterapia — 51,2% EFS — 39 mies. lek badany + chemioterapia — 84,5% vs. placebo + chemioterapia — 76,8%
KEYNOTE-355	III faza	Pembrolizumab + chemioterapia (gemcytabina, nab-paklitaksel, karboplatyna) vs. placebo + chemioterapia	TNBC	IV	Pierwszorządowe: PFS, OS Drugorzędowe: ORR	PFS pacjentki ≥ 10 CPS 9,7 mies. vs. 5,6 mies. ≥ 1 CPS 7,6 mies. vs. 5,6 mies. OS, grupa ≥ 10 CPS pembrolizumab — 23 mies. vs. placebo — 16,1 mies.
KEYNOTE-086	II faza	Pembrolizumab monoterapia > 1. linia leczenia	TNBC	IV	ORR PFS OS	ORR — 18% PFS — 2,1 mies. OS — 18 mies.
	II faza	Pembrolizumab + kapecytabina	TNBC/ER+, HER-2-ujemny	IV	PFS	PFS — 5,1 mies.
IB Faza		Abemacyklid + pembrolizumab	ER+, HER-2-ujemny	IV	Bezpieczeństwo ORR PFS OS	ORR — 23% PFS i OS — dane niedojrzałe
II faza		Erybulina + pembrolizumab vs. erybulina	ER+, HER-2-ujemny	IV	Bezpieczeństwo OS	OS — 13,4 mies. vs. 12,5 mies.
TONIC	II faza	Kilka ramion badania: leczenie wstępne przez 2 tyg. przed niwolumabem: • radioterapia • doksorubicyna • cyklofosfamidem • cisplatyna • bez leczenia wstępnego	TNBC	IV	ORR	ORR po leczeniu wstępnym Doksorubicyna — 35% Cisplatyna — 23% Cyklofosfamid — 8% Radioterapia — 8% Bez leczenia wstępnego — 17%

Tabela 1 cd. Zestawienie badań w raku piersi z przeciwciałami PD-1 i PD-L1

Przeciwciała anty-PD-1						
Nazwa badania	Faza badania	Leki badane	Typ raka piersi	Stożenie zaawansowania	Punkty końcowe	Wyniki
CheckMate 7FL	III faza	Nivolumab + przedoperacyjna chemioterapia (paklitaksel cotygodniowy, doksorubicyna, cyklofosfamid), nivolumab + hormonoterapia pooperacyjna — wybór badacza vs. placebo + przedoperacyjna chemioterapia (paklitaksel cotygodniowy, doksorubicyna, cyklofosfamid), placebo + hormonoterapia pooperacyjna — wybór badacza	ER+, HER-2-ujemne	Leczenie okołoperacyjne	Pierwszorządowe: pCR Drugorzędowe: OS, DFS	Trwa oczekiwanie na wyniki
Pivot-02	I i II faza	Nivolumab + Bempag (NKTR-214)	Kilka rozpoznanych nowotworów w tym TNBC	IV		Wzrost ekspresji PDL-1 Wzrost infiltracji w guzie komórek TILs
Przeciwciała anty-PDL-1						
Badanie pilotazowe		Durwalumab + przeciwciało anty-CTLA-4 (tremelimumab)	Dwie kohorty: • TNBC • ER+, HER-2-ujemne	IV	Pierwszorządowy: ORR Drugorzędowy: PFS OS	ORR — TNBC — 43% ER+, HER-2-ujemny — 0% PFS — TNBC — nieosiągnięty ER+, HER-2-ujemny — 2,2 m OS — nieosiągnięty dla dwóch kohort
GeparNuevo	II faza	Durwalumab + nab-paklitaksel, dDEC Placebo + nab-paklitaksel, dDEC	TNBC	Leczenie okołoperacyjne	Pierwszorządowy: pCR	pCR w ramieniu z durwalumabem — 53,4% pCR w ramieniu z placebo — 44,2%
	IB faza	Durwalumab + bewacyzumab	TNBC ER+, HER-2-ujemne	IV		PFS — 3,5 miesiąca bez różnicy dla typu podtypu raka piersi OS ER+, HER-2-ujemny — 19,8 mies. TNBC — 7,4 mies.
IMpassion 130	III faza	Atezolizumab + nab-paklitaksel vs. placebo + nab-paklitaksel	TNBC	IV	PFS OS	PFS atezolizumab + nab-paklitaksel — 7,2 mies. Placebo + nab-paklitaksel — 5,5 mies. (PFS pacjentki PD-L z > 1% dodatnich komórek — 7,5 mies. PFS u pacjentek < 1% — 5 mies.) OS: ramię z atezolizumabem — 25,4 mies. ramię z placebo — 17,9 mies.

Tabela 1 cd. Zestawienie badań w raku piersi z przeciwciałami PD-1 i PD-L1

Przeciwciała anty-PD-1						
Nazwa badania	Faza badania	Leki badane	Typ raka piersi	Stożenie zaawansowania	Punkty końcowe	Wyniki
IMpassion 131	III faza	Atezolizumab + paklitaksel cotygodniowy vs. placebo + paklitaksel cotygodniowy	TNBC	IV	PFS OS	PFS: atezolizumab + paklitaksel — 5,7 mies. placebo + paklitaksel — 5,6 mies. OS atezolizumab + paklitaksel — 19,2 mies. placebo + paklitaksel — 22,8 mies.
IMpassion 031	III faza	Atezolizumab + nab-paklitaksel + doksorubicyna vs. placebo + nab-paklitaksel + doksorubicyna	TNBC	≥ T2	pCR u pacjentek PDL-1-pozytywnych (≥ 1% komórek PDL-1)	pCR ramię z atezolizumabem — 57,6% ramię z placebo — 41,1% pCR w grupie N+ — 26,6% w grupie N- — 8,8%
NeoTRIPaPDL1	III faza	Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna neoadiuwantowo, schemat z doksorubicyną adiuwantowo vs. placebo + nab-paklitaksel + karboplatyna neoadiuwantowo, schemat z doksorubicyną adiuwantowo	TNBC	ctT1cN1, ctT2N1, ctT3N0	Pierwszorządowy: EFS Dru gorządowy: pCR	Wyniki jeszcze nie są dojrzałe pCR ramię z atezolizumabem — 43,5% ramię z placebo — 40,8%

CPS (combined positive score) — ocena PD-L1 w skali CPS; ddEC (dose-dense epirubicin, cyclophosphamide) — schemat EC o zagęszczonej dawce; EFS (eventfree survival) — przeżycie wolne od zdarzeń; ER (estrogen receptor) — receptor estrogenowy; HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) — ludzki naskórkowy czynnik wzrostu typu 2; ORR (objective response rate) — odsetek odpowiedzi objętych; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; pCR (pathologic complete response) — całkowita odpowiedź histopatologiczna; PD-1 (programmed death receptor 1) — receptor programowanej śmierci 1; PD-L1 (programmed death-ligand 1) — ligand receptora programowanej śmierci 1; PFS (progression free survival) — przeżycie wolne od progresji; TILs (tumor infiltrating lymphocytes) — infiltracja limfocytów w guzie; TNBC (triple-negative breast cancer) — rak potrójnie ujemny

szansę na odpowiedź choroby na zastosowane leczenie immunologiczne, ale ich brak nie zawsze powoduje brak odpowiedzi na to leczenie. Poszukiwanie łatwo dostępnych czynników predykcyjnych immunoterapii jest nadal jednym z głównych celów badań klinicznych. Połączenia immunoterapii w badaniach klinicznych leczenia z chemioterapią, lekami antyangiogennymi, inhibitorami CDK 4/6 czy wstępne stosowanie leczenia systemowego lub radioterapii przed immunoterapią, jak udowodniono w badaniach, zwiększa ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz zwiększa naciek komórek limfatycznymi podścieliska guza. Problemem w jednoczesnej chemioimmunoterapii jest często konieczność stosowania w premedykacji przed chemioterapią leków z grupy steroidów, które hamują efektywność odpowiedzi immunologicznej. W związku z niską immunogennością raka piersi, stosowanie połączenia immunoterapii z innymi lekami, mających na celu zwiększenia immunogenności komórek nowotworowych czy przełamania immunooporności wydają się najbliższą przyszłością nowych badań klinicznych oraz stosowania takich kombinacji w klinice.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Igor Symonowicz: otrzymywał honoraria od firm BMS, MSD, Roche, AstraZeneca.

Marek Zadrozny: nie zgłasza konfliktu interesów.

Ewa Kalinka: otrzymywała honoraria i pełniła rolę doradcą dla firm BMS, MSD, Roche, AstraZeneca.

Piśmiennictwo

- Forouzanfar M, Foreman K, Delossantos A, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011; 378(9801): 1461–1484, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61351-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61351-2).
- Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Dos Sa, Michatek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 r. Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2019.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO Classification of tumors of the breast. IARC Press, France 2013.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383), indexed in Pubmed: [21991949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991949/).
- De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell*. 2013; 23(3): 277–286, doi: [10.1016/j.ccr.2013.02.013](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.02.013), indexed in Pubmed: [23518347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23518347/).
- Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematol Pol*. 2012; 43(2): 132–145, doi: [10.1016/S0001-5814\(12\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)32008-2).
- Hamilton E, Blackwell K, Hobeika AC, et al. Phase 1 clinical trial of HER2-specific immunotherapy with concomitant HER2 kinase inhibition [corrected]. *J Transl Med*. 2012; 10: 28, doi: [10.1186/1479-5876-10-28](https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-28), indexed in Pubmed: [22325452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325452/).
- Cai H, Degliangeli F, Palitzsch B, et al. Glycopeptide-functionalized gold nanoparticles for antibody induction against the tumor associated mucin-1 glycoprotein. *Bioorg Med Chem*. 2016; 24(5): 1132–1135, doi: [10.1016/j.bmc.2016.01.044](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.01.044), indexed in Pubmed: [26853835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853835/).
- Degregorio M, Degregorio M, Wurz GT, et al. L-BLP25 vaccine plus letrozole for breast cancer: Is translation possible? *Oncimmunology*. 2012; 1(8): 1422–1424, doi: [10.4161/onci.21129](https://doi.org/10.4161/onci.21129), indexed in Pubmed: [23243615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23243615/).
- Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA, et al. A pilot study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(22): 7164–7173, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0649](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0649), indexed in Pubmed: [22068656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068656/).
- Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2014; 25(9): 1735–1742, doi: [10.1093/annonc/mdu211](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu211), indexed in Pubmed: [24907636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907636/).
- Mittendorf E, Holmes J, Ponniah S, et al. The E75 HER2/neu peptide vaccine. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2008; 57(10): 1511–1521, doi: [10.1007/s00262-008-0540-3](https://doi.org/10.1007/s00262-008-0540-3).
- Disis ML, Wallace DR, Gooley TA, et al. Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28): 4685–4692, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6789](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6789), indexed in Pubmed: [19720923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720923/).
- Heiss MM, Ströhlein MA, Jäger M, et al. Immunotherapy of malignant ascites with trifunctional antibodies. *Int J Cancer*. 2005; 117(3): 435–443, doi: [10.1002/ijc.21165](https://doi.org/10.1002/ijc.21165), indexed in Pubmed: [15906359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15906359/).
- Kiewe P, Hasmüller S, Kahlert S, et al. Phase I trial of the trifunctional anti-HER2 x anti-CD3 antibody ertumaxomab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(10): 3085–3091, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-05-2436](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2436), indexed in Pubmed: [16707606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707606/).
- Lum LG, Thakur A, Al-Kadhimi Z, et al. Targeted T-cell Therapy in Stage IV Breast Cancer: A Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10): 2305–2314, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2280](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2280), indexed in Pubmed: [25688159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688159/).
- Brignone C, Gutierrez M, Mefiti F, et al. First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3lg) enhances immune responses and antitumor activity. *J Transl Med*. 2010; 8: 71, doi: [10.1186/1479-5876-8-71](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-71), indexed in Pubmed: [20653948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653948/).
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11): 783–792, doi: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101), indexed in Pubmed: [11248153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/).
- Sas S, Chan T, Sami A, et al. Vaccination of fiber-modified adenovirus-transfected dendritic cells to express HER-2/neu stimulates efficient HER-2/neu-specific humoral and CTL responses and reduces breast carcinogenesis in transgenic mice. *Cancer Gene Ther*. 2008; 15(10): 655–666, doi: [10.1038/cgt.2008.18](https://doi.org/10.1038/cgt.2008.18), indexed in Pubmed: [18421311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421311/).
- Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D, et al. The PD1/PDL1 axis, a promising therapeutic target in aggressive breast cancers. *Oncimmunology*. 2016; 5(3): e1085148, doi: [10.1080/2162402X.2015.1085148](https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1085148), indexed in Pubmed: [27141340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141340/).
- Botti G, Collina F, Scognamiglio G, et al. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Expression Is Associated with a Better Prognosis and Diabetic Disease in Triple Negative Breast Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(2), doi: [10.3390/ijms18020459](https://doi.org/10.3390/ijms18020459), indexed in Pubmed: [28230773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230773/).
- William J, Gradishar MD, Schmid P, et al. Pembrolizumab Is a New Standard for Early-Stage TNBC. *N Engl J Med*. 2022.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators, KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(9): 810–821, doi: [10.1056/NEJMoa1910549](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549), indexed in Pubmed: [32101663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/).
- Schmid P, Park YH, Ferreira M, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab versus placebo for early triple-negative breast cancer: pathologic complete response in key subgroups and by treatment exposure and residual cancer burden; Abstract GS3-03. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), San Antonio December 10-14, 2019.
- Cortes J, Cescon D, Rugo H, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15, suppl): 1000–1000, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1000](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1000).
- Anders CK, Moore DT, Sambade M, et al. LCCC 1525: A Phase 2 Study of a Priming Dose of Cyclophosphamide Prior to Pembrolizumab to Treat Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), San Antonio December 4-8, 2018.

27. Shah AN, Flaum L, Helenowski I, et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2019-000173](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000173), indexed in Pubmed: [32060053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060053/).
28. Cortés J, Lipatov O, Im SA, et al. KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*. 2019; 30: v859–v860, doi: [10.1093/annonc/mdz394.010](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.010).
29. Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 405–411, doi: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518), indexed in Pubmed: [30475947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475947/).
30. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019; 30(3): 405–411, doi: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518), indexed in Pubmed: [30475947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475947/).
31. Rugo H, Kabos P, Beck J, et al. A phase Ib study of abemaciclib in combination with pembrolizumab for patients with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) (NCT02779751): Interim results. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 1051–1051, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1051](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1051).
32. Rugo H, Beck J, Jerusalem G, et al. Abstract CT108: A phase 1b study of abemaciclib in combination with pembrolizumab for patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC) (NCT02779751): Preliminary results. *Cancer Res*. 2020; 80(16_Supplement): CT108–CT108, doi: [10.1158/1538-7445.am2020-ct108](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2020-ct108).
33. Tolanev SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, et al. Randomized phase II study of eribulin with or without pembrolizumab for metastatic hormone receptor-positive breast cancer; abstract 1004. Oral presentation presented at American Society of Clinical Oncology, Chicago May 31-June 4, 2019.
34. Marleen Kok MD, Van Leeuwenhoek A. Clinicaltrials.govs. Nivolumab After Induction Treatment in Triple-negative Breast Cancer (TNBC) Patients (TONIC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499367> (05.2019).
35. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med*. 2019; 25(6): 920–928, doi: [10.1038/s41591-019-0432-4](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0432-4), indexed in Pubmed: [31086347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086347/).
36. Loi S, McArthur H, Harbeck N, et al. A phase III trial of nivolumab with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy in ER+/HER2- primary breast cancer: CheckMate 7FL. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): TPS604–TPS604, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.tps604](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.tps604).
37. Tolanev S, Bladini C, Spira A. Clinical activity of BEMPEG plus NIVO observed in metastatic TNBC: preliminary results from the TNBC cohort of the Ph1/2 PIVOT-02 study. Presented at CICON, Paris September 23-26, 2019.
38. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014; 515(7528): 568–571, doi: [10.1038/nature13954](https://doi.org/10.1038/nature13954), indexed in Pubmed: [25428505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428505/).
39. Siefker-Radtke AO, et al. Abstract #388. Poster presentation at ASCO GU, San Francisco February 13-16, 2019.
40. Santa-Maria CA, Kato T, Park JH, et al. A pilot study of durvalumab and tremelimumab and immunogenomic dynamics in metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(27): 18985–18996, doi: [10.18632/oncotarget.24867](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24867), indexed in Pubmed: [29721177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721177/).
41. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GePARNuevo study. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1279–1288, doi: [10.1093/annonc/mdz158](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz158), indexed in Pubmed: [31095287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095287/).
42. Johnson B, Osada T, Clay T, et al. Physiology and therapeutics of vascular endothelial growth factor in tumor immunosuppression. *Curr Mol Med*. 2009; 9(6): 702–707, doi: [10.2174/156652409788970634](https://doi.org/10.2174/156652409788970634), indexed in Pubmed: [19689297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689297/).
43. Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res*. 2001; 23(2-3): 263–272, doi: [10.1385/IR:23:2-3:263](https://doi.org/10.1385/IR:23:2-3:263), indexed in Pubmed: [11444391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444391/).
44. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016; 7: 12624, doi: [10.1038/ncomms12624](https://doi.org/10.1038/ncomms12624), indexed in Pubmed: [27571927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571927/).
45. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(4): 558–566, doi: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012).
46. Quintela-Fandino M, Holgado E, Manso L, et al. Immuno-priming durvalumab with bevacizumab in HER2-negative advanced breast cancer: a pilot clinical trial. *Breast Cancer Res*. 2020; 22(1): 124, doi: [10.1186/s13058-020-01362-y](https://doi.org/10.1186/s13058-020-01362-y), indexed in Pubmed: [33176887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176887/).
47. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (ME-DIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1155–1164, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7), indexed in Pubmed: [32771088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771088/).
48. Chia S, Phillepe L, Hilton J, et al. A Phase Ib Trial of Durvalumab in Combination with Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CCTG IND.229). *Oncologist*. 2019; 24(11): 1439–1445.
49. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): 44–59, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8), indexed in Pubmed: [31786121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/).
50. Miles DW, Gilgorov J, André F, et al. LBA15 Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*. 2020; 31: S1147–S1148, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2243](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2243).
51. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396(10257): 1090–1100, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X), indexed in Pubmed: [32966830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966830/).
52. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Abstract GS3-04: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Res*. 2020; 80(4_Supplement): GS3-04-GS3-04, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs19-gs3-04](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs19-gs3-04).

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Michał Kunkiel, Anna Niwińska, Zbigniew Nowecki

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

Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi

Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld A, Kunkiel M et al. Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OC.P.2022.0056.

Należy cytować wersję pierwotną.

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

Podtyp potrójnie ujemny jest najrzadziej występującym podtypem biologicznym raka piersi, ale ma najbardziej agresywny przebieg. Wyniki chemioterapii, zwłaszcza w przypadku zaawansowanego nowotworu, są niezadawalające. Przeprowadzono liczne badania kliniczne, których wynikiem było zarejestrowanie nowych leków zmniejszających ryzyko nawrotu choroby i powodujących poprawę wyników leczenia choroby uogólnionej. W artykule podsumowano dane na temat nowoczesnych metod leczenia zarejestrowanych w ostatnich latach. U chorych na wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi wskazano rolę pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym i olaparybu u nosicieli mutacji *BRCA*. Natomiast u chorych z przerzutowym nowotworem wskazano miejsce immunoterapii (pembrolizumab i atezolizumab) i sacytuzumabu gowitekanu oraz u nosicieli mutacji *BRCA* dodatkowo inhibitorów PARP (olaparybu i talazoparybu).

Słowa kluczowe: potrójnie ujemny rak piersi, olaparyb, talazoparyb, atezolizumab, pembrolizumab, sacytuzumab gowitekan

ABSTRACT

Triple-negative is the rarest breast cancer biological subtype of breast cancer, but has the most aggressive course. The results of chemotherapy, especially in advanced disease, are unsatisfactory. Numerous clinical trials have been conducted, that resulted in registrations of new drugs decreasing the risk of recurrence and improving the outcome of patients with metastatic disease. The article summarizes the data on modern therapies registered in recent years. The role of pembrolizumab in perioperative treatment in the early stage was indicated, as well as the importance of olaparib in *BRCA* mutation carriers. Additionally, in patients with metastatic the indication for immunotherapy (pembrolizumab and atezolizumab), sacituzumab govitecan and PARP inhibitors (olaparib and talazoparib) in *BRCA* mutation carriers were highlighted.

Keywords: triple-negative breast cancer, immunotherapy, olaparib, talazoparib, atezolizumab, pembrolizumab, sacituzumab govitecan

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 6: 446–456

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2450–1646
e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) od wielu lat stanowi wyzwanie dla onkologów. Biologiczny podtyp TNBC rozpoznawany jest u około 10–15% wszystkich chorych na raka piersi [1].

Częściej chorują młode kobiety, a u nawet 20–25% stwierdza się nosicielstwo mutacji genów *BRCA* (zwłaszcza *BRCA1*) o znaczeniu terapeutycznym [2–4].

Potrójnie ujemny rak piersi jest agresywnym podtypem raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu (szczególnie w ciągu pierwszych 3–5 lat od rozpoznania) niezależnie

od wrażliwości na przedoperacyjną chemioterapię [5]. Optymalizacja chemioterapii okołoperacyjnej (stosowanie schematów ze skróceniem odstępu między cyklami, dodanie przedoperacyjnie karboplatyny lub kapecytabiny w chorobie resztkowej) zmniejsza ryzyko nawrotu choroby [6–8]. Nadal jednak u 20–30% chorych dochodzi do nawrotu choroby (czasami bardzo szybko i z dużą masą nowotworową najczęściej obejmującą płuca) [5]. Stosowanie w takich przypadkach klasycznej chemioterapii najczęściej okazuje się postępowaniem o ograniczonej skuteczności. Przeżycia chorych z uogólnionym TNBC są krótkie — mediana nie przekracza 2 lat [4, 9].

W ostatnich latach prowadzono liczne badania kliniczne z nowymi lekami u chorych na wczesnego i zaawansowanego TNBC. W artykule podsumowano wyniki badań z lekami zarejestrowanymi w ostatnich kilku latach, które poprawiają wyniki leczenia i są włączone w algorytmy postępowania u chorych na TNBC.

Leczenie systemowe wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi

Pembrolizumab

Wyniki badania klinicznego III fazy KEYNOTE-522 doprowadziły do rejestracji pembrolizumabu. Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią u chorych na wczesnego TNBC — kwalifikowane są chore bez względu na ekspresję liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1, *programmed death receptor 1*) [10, 11]. W badaniu chore z wcześniej nieleczonym TNBC w II lub III stopniu zaawansowania losowo przydzielono do leczenia przedoperacyjnego złożonego z 12 cykli paklitakselu (rytm — co tydzień) z karboplatyną (rytm — co 1 lub 3 tygodnie), a następnie 4 cykli doksorubicyny lub epirubicyny z cyklofosfamidem (rytm — co 3 tygodnie). W ramieniu eksperymentalnym dodatkowo stosowano pembrolizumab w terapii przedoperacyjnej (8 podań co 3 tygodnie) i pooperacyjnej (9 kolejnych podań). Nie stosowano w chorobie resztkowej żadnego leczenia. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były oceny patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR, *pathological complete response*) i przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) w całej populacji [12].

Już w pierwszej analizie okresowej wśród pierwszych 602 chorych poddanych randomizacji spośród wszystkich 1174 chorych włączonych do badania odsetek pCR wyniósł 64,8% [95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*): 59,9–69,5] w grupie z pembrolizumabem w porównaniu z 51,2% (95% CI: 44,1–58,3) w grupie placebo (różnica pCR wyniosła 13,6%; 95% CI: 5,4–21,8; $p < 0,001$). Wykazano korzyść z leczenia pembrolizumabem po 39-miesięcznej obserwacji (mediana). Stwierdzono, że 3-letnie EFS wyniosło 84,5%

(95% CI: 81,7–86,9) w grupie z pembrolizumabem w porównaniu z 76,8% (95% CI: 72,2–80,7) dla placebo [EFS; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,63; 95% CI: 0,48–0,82; $p < 0,001$]. Wśród zdarzeń obserwowano najwięcej nawrotów odległych (7,7% wobec 13,1%). Pownowna ocena pCR całej badanej grupy chorych wskazała na przewagę immunoterapii, niemniej liczbowo różnica była mniejsza (7,4%) [10]. Nadal prowadzona jest obserwacja chorych.

W analizie połączonej zdarzeń niepożądanych podczas leczenia przedoperacyjnego i pooperacyjnego stwierdzono, że powikłania ≥ 3 . stopnia, które badacz uznał za związane z leczeniem w ramach badania, wystąpiły u 77,1% z 783 chorych w grupie leczonej pembrolizumabem i u 73,3% z 389 chorych otrzymujących placebo. Do najczęstszych zdarzeń należały: nudności, wyłysienie i niedokrwistość. Leczenie w badaniu przerwano z powodu działań niepożądanych u 27,7% pacjentów w grupie z immunoterapią i u 14,1% chorych w grupie placebo. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 34,1% chorych w grupie z pembrolizumabem i 20,1% w grupie z placebo. Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wystąpiły u 4 chorych (0,5%) w grupie pembrolizumabu i 1 (0,3%) w grupie placebo. Większość powikłań związanych z leczeniem wystąpiła w trakcie przedoperacyjnego leczenia. Zdarzeniami niepożądanymi, w przypadku których częstość występowania była o przynajmniej 5% wyższa w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo, były gorączka (28,2% wobec 18,5%), niedoczynność tarczycy (15,1% wobec 5,7%), biegunka (40,6% wobec 34,2%), wysypka (29,9% wobec 23,7%), zmniejszony apetyt (22,7% wobec 16,7%) i hipokaliemia (11,2% wobec 6,2%). Należy podkreślić, że większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w trakcie przedoperacyjnej chemioterapii [10].

Dane na temat jakości życia oceniane za pomocą kwestionariuszy *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30* (EORTC QLQ-C30) i EORTC QLQ-BR23 zebrano od ponad 80% chorych w 21. tygodniu leczenia przedoperacyjnego i po 24. tygodniu leczenia pooperacyjnego. Nie odnotowano znaczących różnic między grupami w wynikach oceniających jakość życia (w tym w ogólnej ocenie stanu zdrowia, funkcjonowaniu emocjonalnym, funkcjonowaniu fizycznym i objawach w obrębie piersi z uwzględnieniem problemów skórnych) [13].

Biorąc pod uwagę dane na temat znamiennej poprawy pCR i zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (poprawa wskaźnika 3-letnich EFS) oraz utrzymanie jakości życia, pembrolizumab został zarekomendowany do okołoperacyjnego leczenia we wczesnym TNBC [14, 15].

Olaparyb

Chore z rozpoznaniem TNBC są częściej, w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, nosicielkami mutacji

w genach *BRCA*. Biorąc pod uwagę niezadawalające wyniki leczenia u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu zaprojektowano badanie kliniczne OlympiA, którego celem było sprawdzenie wartości dodatkowego stosowania leczenia ukierunkowanego po standardowej chemioterapii u nosicieli mutacji w genach *BRCA*. W badaniu OlympiA porównano chore leczone przez rok olaparybem (PARP, inhibitor polimerazy poli-adenozynodifosforano-rybozy) z grupą otrzymującą placebo. W badaniu wzięło udział 1836 losowo przydzielonych chorych [w tym 1509 (82%) chorych z TNBC]. Do badania kwalifikowano chore, u których po przedoperacyjnej chemioterapii stwierdzono chorobę resztkową lub osoby pierwotnie poddane operacji, u których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych (cecha pN+) lub zaawansowanie pT2-4N0. U 94% chorych stosowano chemioterapię opartą na antracyklinach i taksoidach, a u 26% podano dodatkowo pochodne platyny [16]. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania OlympiA był czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS, *invasive disease-free survival*). Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia wolny od nawrotu odległego (DDFS, *distant disease-free survival*) i całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*).

Po obserwacji wynoszącej 3,5 roku (mediana) wykazano istotną poprawę OS w grupie otrzymujących olaparyb w porównaniu z placebo (HR = 0,68; 98,5% CI: 0,47–0,97; p = 0,009). Po 4 latach obserwacji różnica w OS między osobami leczonymi (olaparyb) i nieleczonymi (placebo) wynosiła 3,4% (89,8% wobec 86,4%). Podobnie wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu (IDFS HR = 0,63; 95% CI: 0,50–0,78) — IDFS po 4 latach dla grupy z olaparybem wynosił 82,7%, a dla grupy z placebo osiągnął 75,4%. Stwierdzono także zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych (DDFS HR = 0,61; 95% CI: 0,48–0,77), DDFS po 4 latach wynosił odpowiednio 86,5% wobec 79,1%. Przeprowadzono również analizę skuteczności leczenia w zależności od podtypu raka piersi. Potwierdzono korzyść z leczenia olaparybem chorych na TNBC (IDFS HR = 0,62; DDFS HR = 0,59; OS HR = 0,64).

Ponad 11-miesięczne leczenie — spośród planowanych 12 miesięcy — ukończyło 76% chorych z grupy olaparybu w porównaniu z 82% w grupie placebo, a 25% chorych wymagało zmniejszenia dawki olaparybu w porównaniu z 5% w grupie placebo. Działania niepożądane częściej wystąpiły w ramieniu eksperymentalnym. Do najczęstszych należały: nudności (57% wobec 24%), osłabienie (40% wobec 27%), niedokrwistość (24% wobec 4%), wymioty (23% wobec 8%), ból głowy (20% wobec 17%), biegunka (18% wobec 14%), neutropenia (16% wobec 6%). Natomiast działania niepożądane prowadzące do zakończenia przyjmowania leku wystąpiły u 11% chorych z grupy olaparybu i 5% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia

olaparybem były nudności (2%), niedokrwistość (2%), zmęczenie (2%) i neutropenia (1%). Wśród działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia poddanych leczeniu olaparybem wystąpiły niedokrwistość (9%), neutropenia (5%), leukopenia (3%), zmęczenie (2%) i limfopenia (1%). Odnotowano 1 zgon w wyniku zatrzymania czynności serca u chorej stosującej olaparyb oraz 2 wywołane innym nowotworem w grupie z placebo (ostra białaczka szpikowa i rak jajnika). W trakcie badania chore wymagały przetoczenia krwi (6% chorych w grupie olaparybu i 1% w grupie placebo). Odnotowano 5 przypadków zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej (2 w grupie z olaparybem i 3 w grupie z placebo).

Wstępne dane na temat jakości życia chorych biorących udział w badaniu OlympiA wskazują, że olaparyb był dobrze tolerowany. Nieco większa częstość powikłań nie wpłynęła na gorsze samopoczucie chorych — nie odnotowano istotnej różnicy w zmęczeniu i jakości życia. Leczenie olaparybem prowadziło do niewielkiego nasilenia nudności i wymiotów podczas terapii, ale objawy ustępowały po zakończeniu leczenia. Stwierdzono stopniową poprawę funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, a także ogólnego stanu zdrowia w ciągu 24 miesięcy po chemioterapii uzupełniającej [17]. Planowana jest dłuższa obserwacja chorych.

Na podstawie powyższych wyników olaparyb został zarejestrowany do leczenia uzupełniającego u nosicieli mutacji w genach *BRCA* chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu [18], co jest rekomendowane przez międzynarodowych ekspertów [3, 14, 15].

Należy podkreślić, że nie przeprowadzono badań porównujących skuteczność olaparybu z kapecytabiną u chorych na wczesnego TNBC z chorobą resztkową po przedoperacyjnej chemioterapii. Nie przedstawiono również danych na temat stanu mutacji w genach *BRCA* u chorych leczonych kapecytabiną w badaniu CREATE-X [8]. Wskazówką przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w przypadku choroby resztkowej mogą być wyniki badań u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, u których terapia inhibitorem PARP była bardziej skuteczna niż chemioterapia (w tym kapecytabina), czyli właśnie u nosicieli mutacji *BRCA* [19, 20].

Wyniki badań z nowymi lekami podsumowano w tabeli 1. Wprowadzenie pembrolizumabu i olaparybu do leczenia chorych na wczesnego TNBC pozwoli na zmniejszenie ryzyka nawrotu bardzo agresywnego podtypu raka piersi. Dołączenie powyższych metod do obecnie stosowanego schematu leczenia powoduje wydłużenie czasu terapii. Należy podkreślić konieczność oznaczania stanu mutacji *BRCA* u chorych na TNBC [21]. Stosowanie immunoterapii skłania do uwzględnienia specyficznych powikłań, które mogą być odmienne od działań niepożądanych chemioterapii możliwych do przewidzenia przez klinicystów u chorych na TNBC.

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań klinicznych z nowymi terapiami u chorych na wczesnego trójjemnego raka piersi

Badanie	Randomizacja	Liczba chorych	Kryteria włączenia	Schemat leczenia	DFS	OS	Uwagi
KEYNOTE-522	2:1	1174	II–III stopień zaawansowania	Chemioterapia ± pembrolizumab	EFS: HR = 0,63	Dane zbierane	pCR: 64,8% vs. 51,2%
OlympiA	1:1	1836 (TNBC 1509)	Mutacja <i>BRCA</i> , choroba resztkowa lub ≥ pT2, lub pN+	± olaparyb	IDFS: HR = 0,62	HR = 0,64	

Chemioterapia: paklitaxel + karboplatyna, a następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid; iDFS (*disease-free survival*) — czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; EFS (*event-free survival*) — przeżycie wolne od zdarzeń; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia; pCR (*pathologic complete response*) — patologiczna odpowiedź całkowita; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka

Leczenie systemowe w uogólnionym potrójnie ujemnym raku piersi

Przeprowadzone w ostatnich latach badania u chorych na uogólnionego TNBC doprowadziły do ustalenia nowego algorytmu postępowania. Kluczową rolę odgrywają badania ekspresji PD-L1 (za pomocą konkretnego testu w zależności od rodzaju planowanej immunoterapii) oraz stanu genów *BRCA*, które należy zlecić w przypadku nawrotu TNBC. Wyniki badań mają kluczowe znaczenie w ustaleniu ścieżki terapeutycznej chorych. W 1. linii leczenia u chorych z TNBC z ekspresją PD-L1 preferowana jest immunoterapia (atezolizumab lub pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią. U nosicielek mutacji *BRCA* należy rozważyć zastosowanie inhibitora PARP (olaparyb lub talazoparyb). Natomiast w 2. linii leczenia preferowane jest zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu. U pozostałych chorych należy stosować klasyczną chemioterapię. Opisany sposób postępowania wymaga oznaczenia czynników predykcyjnych terapii [4].

Atezolizumab

Atezolizumab był pierwszą immunoterapią zarejestrowaną do stosowania u chorych na zaawansowanego raka piersi [22]. W badaniu rejestracyjnym IMpassion130 wzięło udział 902 chorych z uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym TNBC. Do badania kwalifikowano między innymi chore wcześniej poddane okołoperacyjnej chemioterapii (w tym zawierającej taksany) pod warunkiem, że leczenie to zakończono ≥ 12 miesięcy przed randomizacją. W ramach badań wstępnych oznaczano ekspresję PD-L1 za pomocą testu Ventana SP142, stwierdzając jej obecność w 41% TNBC. W ramach 1. linii leczenia stosowano nab-paklitaxel w monoterapii lub w skojarzeniu z atezolizumabem. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS oceniane w całej populacji oraz w grupie chorych z ekspresją PD-L1. Wyniki badania wskazały na znamienne poprawę PFS w całej grupie

chorych poddanych immunoterapii (7,2 wobec 5,5 miesiąca; HR = 0,80; 95% CI: 0,69–0,92; p = 0,0025) oraz przede wszystkim w grupie z ekspresją PD-L1 (7,5 wobec 5,0 miesiąca, HR = 0,62; 95% CI: 0,49–0,78; p < 0,0001). Pierwsza oraz końcowa ocena OS nie wykazała poprawy w wyniku stosowania immunoterapii w całej grupie badanej (21 wobec 18,7 miesiąca; HR = 0,86; 95% CI: 0,75–1,02; p = 0,077), co skutkowało zaniechaniem określenia korzyści w zakresie OS u chorych z ekspresją PD-L1. Dodatkowa analiza wskazała znaczną klinicznie korzyść z podania atezolizumabu w grupie z ekspresją PD-L1 (OS: 25,4 wobec 17,9 miesiąca; HR = 0,67; 95% CI: 0,53–0,86). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) również był większy w grupie z immunoterapią (59% wobec 43%; HR = 1,96; p = 0,002) [23].

Do najczęstszych działań niepożądanych u chorych poddanych leczeniu w badaniu IMpassion130 należały: wyłysienie, osłabienie, nudności i biegunka. Powikłania 3.–4. stopnia stwierdzono u 51% chorych w grupie z immunoterapią i u 43% w grupie kontrolnej. Wśród chorych z powikłaniami ≥ 3. stopnia najczęściej wystąpiły: neutropenia (po 8% w obu grupach), neuropatia obwodowa (6% w grupie z atezolizumabem wobec 3% w grupie kontrolnej) i osłabienie (4% wobec 3% w grupie placebo). W wyniku działań niepożądanych przerwano leczenie przynajmniej jednym lekiem u 19% chorych stosujących terapię skojarzoną i u 8% z grupy, u której stosowano samą chemioterapię (neuropatia była najczęstszą przyczyną). W ramieniu eksperymentalnym wystąpiły typowe działania niepożądane immunoterapii: wysypka (36% wobec 26% w ramieniu kontrolnym), zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność — 18% wobec 4% i nadczynność — 5% wobec 1%), zapalenie płuc (4% wobec < 1%) [23].

Wykorzystując kwestionariusze EORTC-C30 i QLQ-BR23, przeprowadzono ocenę jakości życia chorych leczonych w badaniu IMpassion130. Leczenie atezolizumabem nie wpłynęło na jakość życia w całej populacji i u chorych na TNBC z ekspresją PD-L1 [24].

Zaskoczeniem były wyniki uzyskane w badaniu IMpassion131. Jego konstrukcja była podobna do

zastosowanej w badaniu IMpassion130, natomiast do atezolizumabu dołączono paklitaksel w miejsce nab-paklitakselu. Za pierwszorzędowy punkt końcowy badania przyjęto PFS w grupie z ekspresją PD-L1 i w całej grupie badanej. Drugorzędowym punktem końcowym był OS. Ekspresję PD-L1 stwierdzono u 45% chorych z TNBC. Nie wykazano poprawy PFS u chorych z ekspresją PD-L1 (mediana PFS: 6 wobec 5,7 miesiąca; $p = 0,20$) oraz w całej badanej grupie (mediana PFS — 5,7 wobec 5,6 miesiąca; $p = 0,86$). Nie odnotowano również różnicy w OS. Mediana OS w grupie z ekspresją PD-L1 wyniosła 22,1 u chorych przyjmujących atezolizumab i 28,3 miesiąca w grupie leczonych paklitaksem (gorszy wynik w grupie z immunoterapią) oraz w całej ocenianej grupie (odpowiednio — 19,2 i 22,8 miesiąca) [25]. Trwają badania nad wyjaśnieniem przyczyny uzyskania odmiennych wyników leczenia atezolizumabem.

Zgodnie z obecną rejestracją atezolizumab można stosować w połączeniu z nab-paklitaksem w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego TNBC z ekspresją PD-L1 oznaczoną za pomocą testu SP142 [22].

Pembrolizumab

Kolejnym ważnym badaniem dotyczącym immunoterapii u chorych na TNBC z przerzutami było badanie KEYNOTE-355. Kwalifikowano do niego chore z pierwotnie uogólnionym TNBC oraz z nawrotem po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia radykalnego (operacji lub chemioterapii uzupełniającej). Podobnie jak w omówionych powyżej badaniach z immunoterapią, pembrolizumab stosowano w połączeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia zaawansowanego TNBC. W ramach chemioterapii stosowano nab-paklitaksel, paklitaksel lub gemcytabinę z karboplatiną. Celem badania była ocena wpływu na wynik leczenia dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii. W badaniu 847 chorych losowo przydzielono do leczenia skojarzonego lub samodzielnej chemioterapii. W badaniu oceniono stan ekspresji PD-L1 za pomocą testu Dako 22C3, stwierdzając dodatnią wartość łącznego wyniku pozytywnego (CPS, *combined positive score*) ≥ 10 w 38% guzów. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były PFS i OS chorych z rozpoznaniem TNBC i CPS ≥ 10 lub CPS > 1 , lub w całej populacji. Lepsze wyniki leczenia odnotowano u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w następstwie stosowania pembrolizumabu z chemioterapią. U chorych z TNBC i ekspresją PD-L1 na poziomie CPS ≥ 10 mediana PFS była znamienne większa w wyniku dołączenia immunoterapii do chemioterapii w porównaniu z grupą poddaną tylko chemioterapii (mediana PFS — 9,7 wobec 5,6 miesiąca HR = 0,65; 95% CI: 0,49–0,86; $p = 0,0012$). Stosowanie immunoterapii w tej grupie przełożyło się również na znamienne poprawę OS (mediana OS — 23,0 wobec 16,1 miesiąca; HR = 0,93;

95% CI: 0,55–0,95; $p = 0,0185$). Natomiast w podgrupie z CPS > 1 i w całej badanej grupie nie wykazano poprawy wyników leczenia w wyniku dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii [26].

Do najczęstszych działań niepożądanych w badaniu należały: niedokrwistość (49% chorych w grupie eksperymentalnej i 46% w grupie chemioterapii), neutropenia (odpowiednio — 41% i 38% chorych) i nudności (odpowiednio — 39% i 41% chorych). Powikłania ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 68% w grupie z pembrolizumabem i 67% chorych z chemioterapią — najczęściej zgłoszono neutropenię (po 30%) i niedokrwistość (odpowiednio po 16% i 15%). Odnotowane 2 zgony w grupie eksperymentalnej były spowodowane ostrym uszkodzeniem nerek i zapaleniem płuc. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stwierdzono u 27% chorych w grupie z pembrolizumabem i u 6% w ramieniu z chemioterapią; u 5% chorych poddanych immunoterapii miały one ≥ 3 . stopień nasilenia [26].

Porównanie jakości życia chorych z wykorzystaniem formularzy QLQ-30 i QLQ-BR23 po 15 tygodniach leczenia wskazało na podobne wyniki. Dołączenie pembrolizumabu nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych (w tym na całościową ocenę stanu zdrowia, funkcjonowanie emocjonalne czy fizyczne) [27].

Podsumowując, wykazano znamienne poprawę PFS i OS oraz utrzymanie jakości życia u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 poddanych leczeniu skojarzonemu. Na podstawie wyników badania KEYNOTE-355 pembrolizumab został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia miejscowo nawrotowego nieoperacyjnego lub przerzutowego TNBC u chorych z ekspresją PD-L1 wynoszącą dla CPS ≥ 10 [11]. Ocenę ekspresji PD-L1 w przypadku planowanego leczenia pembrolizumabem należy wykonać za pomocą testu 22C3.

Olaparyb

Pierwszym z badań oceniających skuteczność inhibitora PARP u chorych na raka piersi było badanie OlympiAD — porównano leczenie olaparybem ze standardową chemioterapią u nosicielek mutacji germlinalnej *BRCA* chorujących na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi. W badaniu uczestniczyły więc 2 grupy chorych z rozpoznanymi TNBC i hormonozależnym rakiem piersi (prawie po 50% chorych). Chore mogły wcześniej otrzymać najwyżej 2 linie chemioterapii z powodu choroby uogólnionej (33% chorych nie stosowało wcześniej paliatywnej chemioterapii, 40% otrzymały 1 linię chemioterapii, a kolejne 27% — 2 linie). U niewielkiej grupy chorych stosowano wcześniej pochodne platyny (7% w ramach leczenia neoadiuwantowego i 19% w ramach paliatywnej chemioterapii). W badaniu OlympiAD 205 chorych losowo przydzielono do olaparybu,

a 97 do chemioterapii wybranej przez lekarza (kapecytyna, erybulina lub winorelbina). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena PFS, a drugorzędowymi punktami końcowymi badania były OS i bezpieczeństwo [28].

Wykazano znamienne poprawę PFS w grupie chorych leczonych olaparybem w porównaniu z grupą osób, które leczono zgodnie z wyborem badacza standardowymi lekami cytotoksycznymi (7,0 miesiący wobec 4,2 miesiąca; HR = 0,58; 95% CI: 0,43–0,80; $p < 0,001$). Korzyść w zakresie PFS była większa u chorych z rozpoznaniem TNBC w porównaniu z pozostałymi osobami (PFS–HR = 0,43). Odsetek odpowiedzi w całej grupie był wyższy w ramieniu z inhibitorem PARP — wyniósł 59,9% w grupie olaparybu i 28,8% w ramieniu standardowym. Natomiast wyniki w zakresie OS były podobne w obu ramionach badania. Mediana OS wyniosła 19,3 miesiąca w przypadku olaparybu i 17,1 miesiąca w grupie stosującej chemioterapię (HR = 0,90; 95% CI: 0,66–1,23; $p = 0,513$). Wyniki OS nie zależały od podtypu biologicznego raka piersi, ale wskazano kliniczną poprawę OS u chorych, które były w 1. linii leczone olaparybem (OS: 22,6 wobec 14,7 miesiąca; HR = 0,51; 95% CI: 0,29–0,90) [19].

Działania niepożądane olaparybu najczęściej wykazywały 1. lub 2. stopień nasilenia i rzadko prowadziły do zakończenia leczenia. Nudności, niedokrwistość, wymioty, zmęczenie, kaszel, zmniejszony apetyt, ból pleców i ból głowy stwierdzono z nieco większą częstością ($\geq 5\%$) w ramieniu z olaparybem w porównaniu z leczonymi standardowo. Z kolei neutropenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wyłysienie i zespół ręka–stopa występowały częściej ($\geq 5\%$) w ramieniu chemioterapii w porównaniu z olaparybem. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia odnotowano u 38% chorych w ramieniu z olaparybem i 49% w ramieniu chemioterapii, przy czym związek przyczynowy z leczeniem podejrzewano odpowiednio u 24,4% i 34,1% chorych. Najczęstszym powikłaniem ≥ 3 . stopnia u stosujących olaparyb była niedokrwistość, a u chorych z chemioterapią — neutropenia (odnotowano 3 epizody gorączki neutropenicznej). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano u 5% chorych stosujących olaparyb i 8% w ramieniu chemioterapii [19].

Chore lepiej oceniły terapię olaparybem niż chemioterapię (kwestionariusz QLQ-C30). Porównanie ogólnego stanu zdrowia i jakości życia między ramionami badania wskazało na lepszą ocenę przy stosowaniu inhibitora PARP. Mediana czasu do pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia nie została osiągnięta w grupie z olaparybem, natomiast wyniosła 15,3 miesiąca u chorych stosujących standardowe leki cytotoksyczne (HR = 0,44; $p = 0,004$). W skalach do oceny objawów i funkcjonowania w kwestionariuszu QLQ-C30, tylko nudności i/lub wymioty były częściej zgłaszane podczas leczenia olaparybem w porównaniu z chemioterapią [29].

Na podstawie powyższych wyników badania OlympiAD (znamienna poprawa PFS i jakości życia) olaparyb zarejestrowano do stosowania u nosicieli mutacji *BRCA* chorujących na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi [18].

Talazoparyb

Drugim badaniem, w którym oceniono skuteczność inhibitora PARP w porównaniu z chemioterapią u nosicieli mutacji germinalnych *BRCA* chorujących na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi (w tym 44% z TNBC), było badanie EMBRACA. Kwalifikowano chore, które wcześniej mogły otrzymać najwyżej 3 linie paliatywnego leczenia (bez chemioterapii — 38%, 1 linia — 37%, 2 linie — 20%, 3 linie — 5% chorych). Chore losowo przydzielono do dwóch grup — 287 otrzymywało talazoparyb, a 144 chemioterapię wybraną przez lekarza (kapecytyna — 44%, erybulina — 40%, gemcytabina — 10%, winorelbina — 7%). U 18% chorych wcześniej stosowano pochodne platyny. W badaniu stwierdzono poprawę wyników w zakresie PFS u chorych stosujących talazoparyb — mediany wyniosły odpowiednio 8,6 i 5,6 miesiąca (HR = 0,54; 95% CI: 0,41–0,71; $p < 0,001$; HR = 0,60 w podgrupie chorych na TNBC) [30]. Wskaźnik ORR był również większy w grupie z talazoparybem w porównaniu z ramieniem kontrolnym (62,6% wobec 27,2%; iloraz szans 5,0; $p < 0,001$) [30]. Natomiast nie odnotowano różnicy w OS w całej grupie w zależności od stosowanego leczenia — mediana OS wyniosła 19,3 miesiąca w grupie dla talazoparybu i 19,5 miesiąca dla chemioterapii (HR = 0,848; 95% CI: 0,670–1,073; $p = 0,17$) [20].

Do najczęstszych powikłań występujących u $> 30\%$ chorych należały: niedokrwistość, zmęczenie, nudności, neutropenia i ból głowy w grupie talazoparybu oraz nudności, zmęczenie i neutropenia w grupie chemioterapii. Zdarzenia niepożądane 3.–4. stopnia wystąpiły u 70% chorych stosujących talazoparyb i 64% poddanych chemioterapii. Mielotoksyczność 3.–4. stopnia odnotowano u 57% chorych z ramienia talazoparybu i 39% z grupy chemioterapii. Przetoczenia krwi były częste w ramieniu z inhibitorem PARP — przynajmniej jedną transfuzję krwi otrzymało 39% chorych leczonych talazoparybem w porównaniu z 6% stosujących chemioterapię. Działania niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia u 6% chorych leczonych talazoparybem i 9% z grupy chemioterapii [20].

Ważne wnioski płyną z analiz jakości życia ocenionych za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-BR23. W grupie lezonej talazoparybem zaobserwowano istotną poprawę całkowitego stanu zdrowia i jakości życia w stosunku do oceny wyjściowej, podczas gdy w grupie ze stosowaną chemioterapią doszło do istotnego obniżenia jakości życia. Wystąpiła również znacząca poprawa w zakresie objawów związanych

z piersią (QLQ-BR23) u chorych stosujących inhibitor PARP, czego nie zaobserwowano u poddanych chemioterapii. Należy wskazać, że leczenie talazoparybem spowodowało znaczne opóźnienie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia oraz objawów związanych z piersią [20, 31].

Wyniki badania EMBRACA wskazujące na znaną poprawę PFS i jakości życia chorych przyczyniły się do rejestracji talazoparybu do stosowania u nosicieli mutacji *BRCA* chorujących na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi [32].

Sacytuzumab gowitekan

Sacytuzumab gowitekan jest koniugatem złożonym z przeciwciała monoklonalnego łączącego się z trofoblastycznym antygenem powierzchniowym typu 2 (TROP-2, *trophoblast-cell surface antigen 2*) obecnym na powierzchni komórek nowotworowych, ładunku SN-38 (gowitekan będący aktywnym metabolitem topoizomerazy I) oraz łącznika.

W badaniu rejestracyjnym ASCENT wzięło udział 529 chorych na przerzutowego lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego TNBC. Chore musiały wcześniej stosować przynajmniej 2 linie chemioterapii (jedną z nich mogła stanowić neoadiuwantowa chemioterapia pod warunkiem, że do nawrotu doszło w ciągu 12 miesięcy od zakończenia). Do udziału w badaniu dopuszczono 61 chorych ze stabilnymi przerzutami w mózgu. Porównano skuteczność sacytuzumabu gowitekanu z chemioterapią (erybuliną — 54% chorych, winorelbiną — 20%, kapecytabiną — 13% lub gemcytabiną — 12%) wybraną przez badacza. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była mediana PFS w grupie 468 chorych bez przerzutów do mózgu. Za drugorzędowe punkty końcowe badania przyjęto OS w populacji bez przerzutów do mózgu, PFS i OS w całej populacji, ORR, bezpieczeństwo leczenia i ocenę jakości życia. Chore leczone w badaniu stosowały wcześniej różne cytostatyki (średnio 4 linie) — wszystkie chore leczono taksoidami, a większość otrzymała również antracykliny (82%) i karboplatynę (66%). Dodatkowo 7% chorych poddano wcześniej terapii inhibitorami PARP, a u 27% stosowano immunoterapię. Wyniki badania ASCENT wskazały na znamienne korzyść z leczenia nowym koniugatem [33]. Niedawno zaprezentowano końcowe wyniki badania ASCENT. Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w ramieniu koniugatu i 1,7 miesiąca w ramieniu chemioterapii (HR = 0,39; 95% CI: 0,31–0,49; $p < 0,0001$). Korzyść z terapii koniugatem obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Wyniki w zakresie OS również uległy znamiennej poprawie — mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca w grupie z sacytuzumabem i 6,7 miesiąca u chorych poddanych chemioterapii (HR = 0,48; 95% CI: 0,39–0,59; $p < 0,0001$). Potwierdzono również

znamienne poprawę ORR (35% wobec 5%) oraz wskaźnika korzyści klinicznej (45% wobec 9%) [34].

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem o każdym stopniu nasilenia należały: neutropenia (63% w grupie z koniugatem i 43% w ramieniu chemioterapii), biegunka (59% i 12%), nudności (57% i 26%), wyłysienie (46% i 16%), zmęczenie (45% i 30%) oraz niedokrwistość (34% i 24%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia były neutropenia (51% w grupie z sacytuzumabem i 33% w ramieniu z chemioterapią), leukopenia (10% i 5%), biegunka (10% i $< 1\%$), niedokrwistość (8% i 5%) oraz gorączka neutropeniczna (6% i 2%) [33].

Niedawno opublikowano wyniki dotyczące jakości życia chorych leczonych w badaniu ASCENT. W przypadku oceny stanu zdrowia i jakości życia, funkcjonowania fizycznego, nasilenia zmęczenia i bólu leczenie sacytuzumabem gowitekanem było lepiej oceniane. Jedynie w obrębie nudności i wymiotów oraz biegunki leczenie koniugatem było bardziej uciążliwe niż chemioterapia. Mediana czasu do pierwszego klinicznie znaczącego pogorszenia jakości życia była większa dla sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z chemioterapią, oceniając funkcjonowanie fizyczne (22,1 wobec 12,1 tygodnia; $p < 0,001$), pełnienie ról (11,4 wobec 7,1 tygodnia; $p < 0,001$), uczucie zmęczenia (7,7 wobec 6,0 tygodni; $p < 0,05$) oraz ból (21,6 wobec 9,9 tygodnia; $p < 0,001$) [35].

Na podstawie wyników badania ASCENT sacytuzumab gowitekan został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnionego TNBC po przynajmniej jednej linii paliatywnej terapii [36].

Wyniki badań z nowymi lekami u chorych na uogólnionego TNBC podsumowano w tabeli 2.

Dyskusja

Leczenie chorych na TNBC znacznie się zmieniło w ostatnich latach. Zarejestrowano wiele nowych leków, zarówno we wczesnym, jak i przerzutowym TNBC. Wskazania rejestracyjne podsumowano w tabeli 3.

Leczenie chorych na wczesnego TNBC w przeważającej mierze opiera się na przedoperacyjnej chemioterapii złożonej z antracyklin i taksoidów często w ramach schematów intensyfikowanych oraz z dołączaną karboplatyną. Intensywna chemioterapia przekłada się na uzyskiwanie pCR u nawet połowy leczonych chorych. W przypadku choroby resztkowej stosowana jest dodatkowo kapecytabina.

Wyniki ostatnich badań doprowadziły do rejestracji i rekomendacji dwóch leków u chorych na wczesnego TNBC. Pierwszym jest pembrolizumab stosowany w leczeniu okołoperacyjnym u chorych w II–III stopniu zaawansowania. Lek jest stosowany we wczesnym

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań klinicznych z nowymi terapiami u chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*)

Badanie	Rando- mizacja	Liczba chorych	Kryteria włączenia	Schemat terapii	PFS (miesiące)	OS (miesiące)	ORR (%)
IMpassion-130	1:1	902 (369 PD-L1 + 41%)	Pierwsza linia TNBC; DFI > 12 miesięcy	Nab-paklitaksel ± atezolizumab	7,5 vs. 5,0 (HR = 0,62)*	25,4 vs. 17,9*	58,9% vs. 42,6%*
IMpassion-131	2:1	651 (292 PD-L1 + 45%)	Pierwsza linia TNBC; DFI > 12 miesięcy	Paklitaksel ± atezolizumab	6,0 vs. 5,7 (HR = 0,82; NS)*	22,1 vs. 28,3 (HR = 1,11; NS)*	63% vs. 55%*
KEYNOTE-355	1:1	847 (323 PD-L1 + 38%)	Pierwsza linia TNBC; DFI > 6 miesięcy	Chemioterapia ± pembrolizumab	9,7 vs. 5,6 (HR = 0,66)*	23 vs. 16,1 (HR = 0,73)*	52,7% vs. 40,8%*
OlympiAD	2:1	302	Mutacja <i>BRCA</i> , wcześniej do dwóch linii paliatywnej chemioterapii	Olaparyb vs. chemioterapia	7,0 vs. 4,2 (HR = 0,58)** (TNBC = 0,43)	19,3 vs. 17,1 (HR = 0,90)** (TNBC HR = 0,93)	59,9% vs. 28,8% **
EMBRACA	2:1	432	Mutacja <i>BRCA</i> , wcześniej do trzech linii paliatywnej chemioterapii	Talazoparyb vs. chemioterapia	8,6 vs. 5,6 (HR = 0,54) ** (TNBC HR = 0,60)	19,3 vs. 19,5 (HR = 0,848)** (TNBC HR = 0,899)	62,6% vs. 27,2%**
ASCENT	1:1	529	Wcześniej przynajmniej jedna linia paliatywnej chemioterapii	Sacytuzumab gowitekan vs. chemioterapia	5,6 vs. 1,7 (HR = 0,39)	12,1 vs. 6,7 (HR = 0,48)	35% vs. 5%

*Wyniki populacji z ekspresją PD-L1; ** wyniki dla całej grupy HER2-ujemnych raków piersi; DFI (*disease-free interval*) — czas wolny od choroby; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; NS — wynik nieistotny statystycznie; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia; PD-L1+ (*programmed death ligand 1-positive*) — obecna ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji

TNBC bez względu na stan ekspresji PD-L1. Drugim jest olaparyb rekomendowany w węższej grupie chorych (u nosicieli mutacji w genie *BRCA*) z chorobą resztkową lub pierwotnie operowanych z przerzutami do węzłów chłonnych, lub cechą \geq pT2. Ze względu na zmianę zasad postępowania obecnie jest zdecydowanie mniej chorych rozpoczynających leczenie od operacji. Czas, kiedy stosowane jest leczenie przedoperacyjne, pozwala dodatkowo na uzyskanie informacji o stanie genu *BRCA*, a tym samym wynik badania jest znany w chwili kwalifikacji do leczenia operacyjnego i później podczas podejmowania decyzji o ewentualnym leczeniu choroby resztkowej. Nie wypracowano jeszcze jednoznacznych rekomendacji o wyborze postępowania w chorobie resztkowej (kapecytabina, olaparyb) w przypadku stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w leczeniu okołoperacyjnym. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami leczenie chorych na TNBC w II–III stopniu zaawansowania uległo wydłużeniu do 12–18 miesięcy w zależności od planu postępowania.

Z kolei wybór leczenia w przypadku nawrotu choroby jest bardzo zróżnicowany. Zgodnie z zaleceniami do

podjęcia decyzji o paliatywnym leczeniu potrzebne jest oznaczenie ekspresji PD-L1 oraz stanu genu *BRCA*. Wybór testu do oznaczenia ekspresji PD-L1 zależy od zaplanowanego postępowania (stosowane są 2 różne testy do kwalifikacji leczenia atezolizumabem lub pembrolizumabem, co wynika z różnic obu testów). W 1. linii leczenia TNBC rekomendowane są następujące scenariusze: — jeżeli obecna jest ekspresja PD-L1 (dotyczy około 40% chorych) — immunoterapia (pembrolizumab lub atezolizumab) + chemioterapia (paklitaksel, nab-paklitaksel lub gemcytabina z karboplatiną; w przypadku terapii atezolizumabem tylko nab-paklitaksel); — jeżeli obecna jest mutacja *BRCA* (dotyczy do 20–25% chorych) — inhibitor PARP (olaparyb lub talazoparyb; talazoparyb od listopada 2022 roku jest refundowany w Polsce [37]); — jeżeli nie ma ekspresji PD-L1 i mutacji *BRCA* — chemioterapia.

Wybór chemioterapii jest utrudniony przez leki stosowane w pierwotnym leczeniu. Nawroty TNBC stwierdzane są w pierwszych latach po zakończeniu

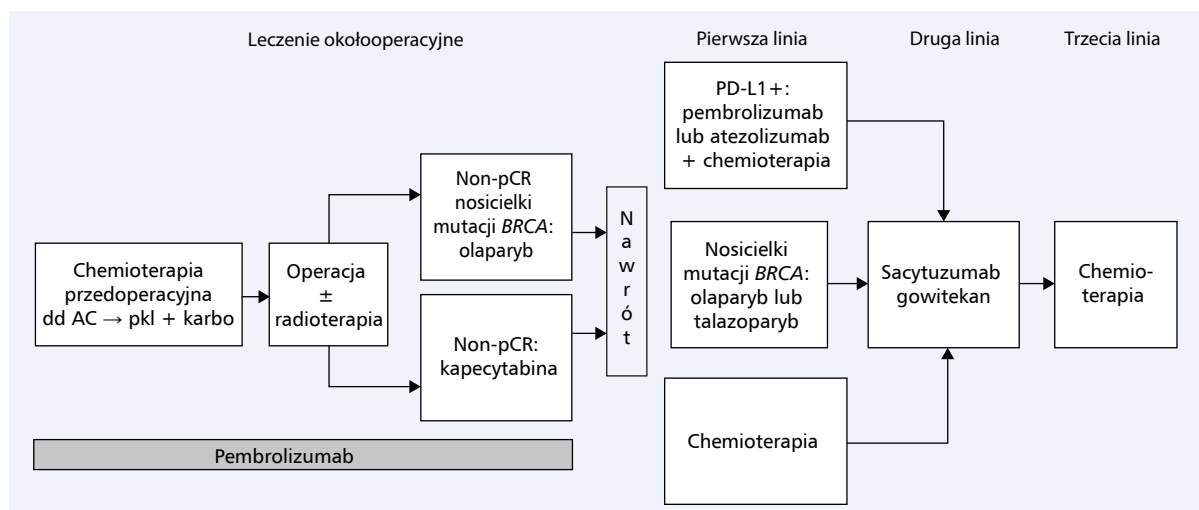
Tabela 3. Wskazania rejestracyjne nowych terapii w trójjemnym raku piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

Wczesny TNBC		Dawkowanie
Pembrolizumab	Pembrolizumab w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytotoksycznymi jako leczenie neoadiuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adiuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie	200 mg <i>i.v.</i> co 3 tygodnie — 8 podań z chemioterapią przed operacją i 9 podań co 3 tygodnie po operacji (lub przedoperacyjnie 4 dawki po 400 mg <i>i.v.</i> co 6 tygodni, a następnie 5 dawek po 400 mg co 6 tygodni)
Olaparyb	Olaparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadiuwantową lub adiuwantową	300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę (czyli łącznie 600 mg) przez rok
Zaawansowany TNBC		Dawkowanie
Atezolizumab	Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym TNBC, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej	840 mg <i>i.v.</i> co 2 tygodnie lub 1200 mg <i>i.v.</i> co 3 tygodnie, lub 1680 mg <i>i.v.</i> co 4 tygodnie w połączeniu z nab-paklitakselem (dawka 100 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu)
Pembrolizumab	Pembrolizumab w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytostatycznymi wskazany jest do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami	200 mg <i>i.v.</i> co 3 tygodnie lub 400 mg <i>i.v.</i> co 6 tygodni razem z chemioterapią
Olaparyb	Olaparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adiuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii	300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę (czyli łącznie 600 mg)
Talazoparyb	Talazoparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być wcześniej poddani chemioterapii neoadiuwantowej/adiuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia	1 mg (1 kapsułka) raz na dobę
Sacytuzumab gowitekan	Sacytuzumab gowitekan stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie	10 mg/kg m.c. <i>i.v.</i> w 1. i 8. dniu 21-dniowych cykli leczenia

CPS (*combined positive score*) — łączny wynik pozytywny; PD-L1 (*programmed death ligand receptor 1*) — ligand receptora programowanej śmierci komórki typu 1

leczenia radykalnego, w którym stosuje się podstawowe leki cytotoksyczne aktywne w TNBC (antracykliny, taksoidy, karboplatyna, kapecytabina). Zgodnie z zaleceniami można podjąć próbę powrotu do leczenia antracyklinami lub taksoidami (stosowanymi wcześniej),

gdy do nawrotu doszło przynajmniej rok od zakończenia chemioterapii wymienionymi lekami (uwzględniając dawkę życiową antracyklin) [4, 15, 21]. Innymi lekami do zastosowania są: winorelbina, gemcytabina, cyklofosfamid, erybulina. Z kolei w 2. i kolejnych liniach



Rycina 1. Algorytm leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnym rakiem piersi; *dose dense* (dd) doksorubicyna z cyklofosfamidem (AC) — schemat AC ze skróceniem odstępu między cyklami; pakl — paklitaksel; karbo — karboplatyna; non-pCR (*pathological complete response*) — brak patologicznej odpowiedzi całkowitej; PD-L1 (*programmed death ligand receptor 1*) — ligand receptora programowanej śmierci komórki typu 1

leczenia rekomendacje jednoznacznie wskazują na stosowanie sacytuzumabu gowitekanu [4, 15]. Lek jest refundowany w Polsce od listopada 2022 roku [37]. W kolejnych liniach leczenia należy stosować inne leki cytotoksyczne, mając jednak na uwadze niski odsetek odpowiedzi na leczenie. Algorytm leczenia chorych na TNBC przedstawiono na rycinie 1.

Omówione powyżej nowe leki w TNBC mają pozytywne oceny w *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*. Leki we wczesnym TNBC (pembrolizumab i olaparyb) oceniono na najwyższą ocenę A z uwagi na znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu i nieobecność istotnego zwiększenia toksyczności i pogorszenia jakości życia chorych. Z kolei w leczeniu paliatywnym inhibitory PARP (olaparyb i talazoparyb) oraz sacytuzumab gowitekan oceniono na 4 punkty w skali (maksymalna ocena — 5). Inhibitory PARP znamienne wydłużają PFS i poprawiają jakość życia chorych przy mniejszej toksyczności leczenia. Z kolei sacytuzumab gowitekan wydłuża mediany PFS i OS z nieco większą toksycznością, ale utrzymaną jakością życia. Atezolizumab oceniono na 3 punkty, gdyż lek poprawia PFS, ale analiza dotycząca wpływu na OS była dodatkowa (nie wzięto jej pod uwagę w punktacji ESMO). Pembrolizumab jest oceniony na 3 punkty, ale punktacja wymaga zmiany z uwagi na konieczność uwzględnienia znamiennej poprawy OS [38].

Ewolucja możliwości leczenia chorych na TNBC jest nadal bardzo oczekiwana. Nowoczesne leki zdecydowanie poprawiają rokowanie chorych w porównaniu z klasyczną chemioterapią. Konieczne są dalsze badania, zwłaszcza u chorych na uogólnionego TNBC,

aby można było stwierdzić, że również w przypadku tego podtypu raka piersi z przerzutami możliwe jest długie leczenie.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

K.P.: honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Gilead, Teva, Egis.

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

M.K.: honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm MSD, Bayer, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, Roche, Vipharm, Angelini, AstraZeneca.

A.N.: brak konfliktu interesów.

Z.N.: honorarium za wykłady/badania kliniczne od firm Roche, MSD, Novartis, Eli Lilly, AstraZeneca.

Piśmiennictwo

- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(20): 1938–1948, doi: [10.1056/NEJM-ra1001389](https://doi.org/10.1056/NEJM-ra1001389), indexed in Pubmed: [21067385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067385/).
- Copson E, Maishman T, Tapper W, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(2): 169–180, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30891-4).

3. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1216–1235, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023), indexed in Pubmed: [34242744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/).
4. 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](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019), indexed in Pubmed: [34678411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/).
5. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(2): 423–428, doi: [10.1007/s10549-008-0086-2](https://doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2), indexed in Pubmed: [18543098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543098/).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019; 393(10179): 1440–1452, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4), indexed in Pubmed: [30739743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739743/).
7. Poggio F, Tagliamento M, Ceppi M, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 347–349, doi: [10.1016/j.annonc.2021.11.016](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.016), indexed in Pubmed: [34861375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861375/).
8. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147–2159, doi: [10.1056/NEJMoa1612645](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645), indexed in Pubmed: [28564564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564564/).
9. Kassam F, Enright K, Dent R, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer.* 2009; 9(1): 29–33, doi: [10.3816/CBC.2009.n.005](https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005), indexed in Pubmed: [19299237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299237/).
10. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(6): 556–567, doi: [10.1056/NEJMoa2112651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651), indexed in Pubmed: [35139274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139274/).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Keytruda, INN-pembrolizumab. europea.eu (30.10.2022).
12. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(9): 810–821, doi: [10.1056/NEJMoa1910549](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549), indexed in Pubmed: [32101663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/).
13. Dent RA, Cortés J, Pusztai L, et al. 135MO HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Results from KEYNOTE-522. *Annals of Oncology.* 2022; 33: S600–S601, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.170](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.170).
14. Ditsch N, Wöcke A, Untch M, et al. AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2022. *Breast Care (Basel).* 2022; 17(4): 403–420, doi: [10.1159/000524879](https://doi.org/10.1159/000524879), indexed in Pubmed: [36156915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36156915/).
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, version 4.2022. breast.pdf.nccn.org (30.10.2022).
16. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33(12): 1250–1268, doi: [10.1016/j.annonc.2022.09.159](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159), indexed in Pubmed: [36228963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228963/).
17. Ganz P, Bandos H, Spanic T, et al. Abstract GS4-09: Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *Cancer Research.* 2022; 82(4_Supplement): GS4-09-GS4-09, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs21-gs4-09](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-gs4-09).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza. Lynparza, INN-olaparib. europea.eu (30.10.2022).
19. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 558–566, doi: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012), indexed in Pubmed: [30689707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689707/).
20. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1526–1535, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098), indexed in Pubmed: [32828825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828825/).
21. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. *Oncol Clin Pract.* 2022; 16, doi: [10.5603/OCP.2020.0038](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0038).
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentiq. Tecentiq, INN-atezolizumab. europea.eu (30.10.2022).
23. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 44–59, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8), indexed in Pubmed: [31786121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786121/).
24. Adams S, Diéras V, Barrios CH, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(5): 582–589, doi: [10.1016/j.annonc.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32178964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178964/).
25. Miles D, Gligorov J, André F, et al. IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 994–1004, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.801](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801), indexed in Pubmed: [34219000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219000/).
26. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(3): 217–226, doi: [10.1056/NEJMoa2202809](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809), indexed in Pubmed: [35857659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857659/).
27. Cescon DW, Schmid P, Rugo HS, et al. 164O Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Results from KEYNOTE-355. *Annals of Oncology.* 2022; 33: S197–S198, doi: [10.1016/j.annonc.2022.03.183](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.183).
28. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523–533, doi: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450), indexed in Pubmed: [28578601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578601/).
29. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer.* 2019; 120: 20–30, doi: [10.1016/j.ejca.2019.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.023), indexed in Pubmed: [31446213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446213/).
30. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753–763, doi: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905), indexed in Pubmed: [30110579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110579/).
31. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol.* 2018; 29(9): 1939–1947, doi: [10.1093/annonc/mdy257](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257), indexed in Pubmed: [30124753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30124753/).
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna. Talzenna, INN-talazoparib. europea.eu (30.10.2022).
33. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1529–1541, doi: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485), indexed in Pubmed: [33882206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/).
34. Bardia A, Tolaney S, Loirat D, et al. Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Final results from the phase 3 ASCENT study. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(16_suppl): 1071–1071, doi: [10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1071](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1071).
35. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2023; 178: 23–33, doi: [10.1016/j.ejca.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.003), indexed in Pubmed: [36379186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379186/).
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trodelvy. Trodelvy, INN-sacituzumab govitecan. europea.eu (30.10.2022).
37. rogram lekowy. Leczenie chorych na raka piersi; B9FM od 11.2022. Choroby onkologiczne - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. www.gov.pl (03.11.2022).
38. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, et al. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2340–2366, doi: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310), indexed in Pubmed: [28945867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945867/).

Maciej Krzakowski

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

Komentarz

do pracy *Najnowsze możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi*

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krzakowski M. Commentary to Recent advances in the treatment of triple-negative breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19.

DOI: 10.5603/OCP2023.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

U około 10–15% chorych na raka piersi nowotwór cechuje nieobecność hormonalnych receptorów steroidowych i receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. na powierzchni komórek — wymieniona sytuacja pozwala rozpoznać biologiczny podtyp raka potrójnie ujemnego. W raku potrójnie ujemnym często współwystępują nieprawidłowości genetyczne (np. mutacje w genach *BRCA*). Potrójnie ujemny rak piersi jest wyzwaniem z kilku powodów — często występuje u młodszych kobiet i ma agresywny przebieg z większym zaawansowaniem pierwotnym oraz skłonnością do wczesnych nawrotów, co powoduje ogólnie gorsze rokowanie chorych. Niezadowolające rokowania chorych na potrójnie ujemnego raka piersi były związane z ograniczonymi możliwościami leczenia systemowego, które do niedawna polegały wyłącznie na stosowaniu leków cytotoksycznych. Ewolucja wiedzy na temat biologii molekularnej spowodowała lepsze rozumienie wielu uwarunkowań w potrójnie ujemnym raku piersi i wprowadzenie nowych możliwości leczenia, aczkolwiek chemioterapia ma nadal istotne znaczenie. Nowe możliwości leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi obejmują stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, inhibitorów polimeraz poliADP-rybozy u chorych z nosicielstwem mutacji w genach *BRCA* oraz leków ukierunkowanych molekularnie (np. koniugatu złożonego z monoklonalnego przeciwciała skierowanego na trofoblastyczny antygen powierzchniowy typu 2. oraz leku cytotoksycznego z grupy topoizomerazy I). Wszystkie wymienione wyżej możliwości oraz chemioterapia mogą być wykorzystywane w leczeniu chorych na potrójnie ujemnego raka piersi

w stadium zaawansowanym, przy czym w zależności od charakterystyki demograficzno-klinicznej i molekularnej możliwe jest stosowanie różnych sekwencji leczenia pierwszej oraz kolejnych linii. Przykładem sekwencyjnego leczenia może być zastosowanie sekwencji chemioterapii z atezolizumabem, następnie talazoparybu (chore z mutacjami w genach *BRCA*) i sacytuzumabu gowitekanu oraz ponownie chemioterapii. Sytuacja chorych na potrójnie ujemnego raka piersi jest dowodem możliwości indywidualizacji postępowania, a jednocześnie jest przykładem znacznych korzyści uzyskiwanych w następstwie wykorzystywania nowoczesnych leków. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych wymienionych leków (np. powikłania immunozależne w przypadku inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych). Ocena jakości życia chorych — prowadzona w badaniach wszystkich wymienionych leków — potwierdziła lepsze wskaźniki u chorych poddawanych immunoterapii, inhibitorów polimeraz poliADP-rybozy i innych nowych leków w porównaniu z chorymi otrzymującymi leczenie w grupach kontrolnych.

Autorzy z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie przygotowali bardzo szczegółowe omówienie wszystkich nowych możliwości, przy czym zwrócili uwagę na najistotniejsze korzyści w następstwie stosowania omawianych leków. Największą zaletą opracowania jest wskazanie algorytmu sekwencyjnego leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi w stadium zaawansowanym.

III SympURON

Sympatyczne, Merytoryczne Wielodyscyplinarne Sympozjum UroOnkologiczne

(dawniej Pomorskie Spotkanie Uro-Onkologiczne)



SZCZEGÓŁY



Gdańsk, 10-11 maja 2024 roku
Novotel Gdańsk Marina, ul. Jelitkowska 20

Komitet Naukowy
dr n. med. Iwona Skoneczna
dr hab. n. med. Wojciech Rogowski, prof. UP
prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa

www.sympuon.viamedica.pl

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

Konferencja jest skierowana 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 2020 r. poz. 944).

tvmed

ikamed.pl



TRODELVY[®] ▼
sacytuzumab gowitekan
200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

TRODELVY jest pierwszym i jedynym koniugatem przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC) przeciwko antygenowi powierzchniowemu komórek trofoblastu 2 (Trop-2) zarejestrowanym w Unii Europejskiej^{1,2}.

26|07|2023

KE zatwierdziła
nowe wskazanie

HR+ / HER2-

Dłuższe przeżycie

TRODELVY istotnie statystycznie poprawia przeżycie u dorosłych pacjentów z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC)¹ leczonych w 2L+.

Mediana PFS prawie
3 x DŁUŻSZA
niż dla chemioterapii*

4,8 miesiąca dla TRODELVY (przedział 4,1-5,8) vs 1,7 miesiąca dla chemioterapii jednolekowej (przedział 1,5-2,5); HR 0,43 (95% CI, 0,35-0,4) P < 0,0001¹¹

Mediana OS
~1 ROK

11,8 miesiąca dla TRODELVY (przedział 10,5-13,8) vs 6,9 miesiąca dla chemioterapii jednolekowej (przedział 5,9-7,7); HR 0,51 (95% CI, 0,41-0,62) P < 0,0001¹¹

< 5% pacjentów otrzymujących TRODELVY przerwało terapię z powodu działań niepożądanych².

* ASCENT – skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania sacytuzumabu gowitekanu oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. ASCENT (IMMU-132-05) z udziałem 529 pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), u których nastąpił nawrót choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach (brak górnej granicy) w związku z rakiem piersi. Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa w przypadku bardziej ograniczonej choroby kwalifikowała się jako jeden z wymaganych poprzednich schematów, jeśli nastąpił rozwój nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w okresie 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni taksanami w adjuwantowym, neoadjuwantowym lub zaawansowanym stadium choroby, o ile nie mieli przeciwwskazań lub nie tolerowali taksanów. Inhibitory polimerazy poli (ADP-rybozy) (ang. *poly-ADP ribose polymerase*, PARP) były dopuszczone jako jedna z dwóch wcześniejszych chemioterapii w przypadku pacjentów z udokumentowaną mutacją BRCA1/BRCA2 linii zarodkowej.

¹¹ Wśród wszystkich pacjentów z przydzielonym losowo leczeniem (z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1 do 5,8) w grupie sacytuzumabu gowitekanu oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,5 do 2,5) w grupie chemioterapii (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub zgonu: 0,43; 95% CI: 0,35 do 0,54). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 11,8 miesiąca (95% CI: 10,5 do 13,8) w grupie sacytuzumabu gowitekanu i 6,9 miesiąca (95% CI: 5,9 do 7,7) w grupie chemioterapii (współczynnik ryzyka: 0,51; 95% CI: 0,41 do 0,62)².

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.: tel. +48 22 262 87 02, e-mail: Safety_FC@gilead.com.

CI – confidence interval; KE – Komisja Europejska; HR – hazard ratio;

Referencje: 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TRODELVY dostępna na stronie: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1592.htm>. 2. Bardia A et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(16): 1529-1541.

W celu uzyskania dalszych informacji prosimy o kontakt mailowy z Działem Medycznym Gilead Sciences Poland: #WRMedinfo@gilead.com

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TRODELVY dostępna po zeskanowaniu kodu QR

1. Włącz funkcję aparatu w swoim telefonie i skieruj obiektyw na kod QR w celu zeskanowania.
2. Kliknij w powiadomienie, które się pojawi i odczytaj Charakterystykę Produktu Leczniczego TRODELVY.

