

Aktualny stan wiedzy na temat skojarzonego leczenia gemcytabiną i docetakselem u chorych na mięsaki pierwotnie zaawansowane i z przerzutami

Martee L. Hensley

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 356-361.

CEL PRACY

Skojarzone leczenie gemcytabiną podawaną w stałej dawce i docetakselem stało się przyjętą metodą postępowania u chorych na zaawansowane mięśniakomięsaki gładkokomórkowe macicy. Chemioterapia ta okazała się również skuteczna u chorych na inne typy histologiczne mięsaków tkanek miękkich. Omówiono aktywność tego schematu u chorych na zaawansowane mięśniakomięsaki gładkokomórkowe macicy, inne mięsaki tkanek miękkich oraz mięsaki wieku dziecięcego.

OSTATNIE ODKRYCIA

W trzech prospektywnych badaniach II fazy, podczas których w pierwszej lub drugiej linii leczenia stosowano gemcytabinę podawaną w stałych dawkach wraz z docetakselem, uzyskano duże odsetki obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych. W randomizowanym badaniu skojarzenie tych leków okazało się skuteczniejsze niż monoterapia gemcytabiną w aspekcie uzyskania obiektywnych odpowiedzi, wydłużenia czasu przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego chorych na mięsaki tkanek miękkich, z których większość otrzymywała wcześniej leki cytotoksyczne. Podczas prospektywnego badania II fazy po zastosowaniu tego schematu całkowitą odpowiedź uzyskano u czworga spośród 10 dzieci chorych na mięsaki. W niewielkim prospektywnym badaniu II fazy, przeprowadzonym z udziałem kobiet poddanych doszczętniej resekcji mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy w I, II, III lub IV stopniu zaawansowania, uzupełniające leczenie gemcytabiną i docetakselem skutkowało odsetkiem 2-letniego przeżycia bez progresji nowotworu, który wydawał się większy niż w historycznych grupach kontrolnych.

PODSUMOWANIE

Podawanie gemcytabiny w stałej dawce oraz docetakselu znajduje uzasadnienie w leczeniu chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich. Wybór tego schematu jest korzystny w pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na zaawansowane mięśniakomięsaki gładkokomórkowe macicy. Trwają badania oceniające rolę adiuwantowego leczenia gemcytabiną i docetakselem chorych po doszczętnym usunięciu ograniczonych do macicy mięśniakomięsaków gładkokomórkowych o wysokim stopniu złośliwości.

SŁOWA KLUCZOWE

docetaksel, gemcytabina, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak

Dr Hensley,

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, Nowy Jork, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Martee L. Hensley, MD,
Associate Attending Physician,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
1275 York Avenue,
New York, NY 10065, USA;
e-mail: gynbreast@mskcc.org

WPROWADZENIE

Możliwości leczenia systemowego chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich są ograniczone. Znaczące odsetki obiektywnych odpowiedzi obserwowano po zastosowaniu zaledwie kilku leków, ale żaden z nich nie skutkował wyleczeniem nawet niewielkiej liczby chorych. Chociaż dokсорubicyna w połączeniu lub bez ifosfamidu jest podstawowym lekiem stosowanym u chorych na wiele typów histologicznych zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich, uznana metodą stało się podawanie schematu kojarzącego gemcytabinę z docetakselem, zwłaszcza w przypadku mięśniakomięsaków gładkokomórkowych. Przedstawiono przesłanki uzasadniające stosowanie schematu gemcytabina-docetaksel w praktyce klinicznej oraz dane wskazujące na skuteczność tego programu u chorych na mięsaki tkanek miękkich.

UZASADNIENIE CELOWOŚCI BADAŃ OCENIAJĄCYCH GEMCYTABINĘ PODAWANĄ W STAŁYCH DAWKACH Z DOCETAKSEM U CHORYCH NA MIĘSAKI

Chociaż obiektywną odpowiedź na leczenie oparte na dokсорubicynie można uzyskać u jednej trzeciej chorych,^{1,2} całkowita regresja jest rzadko obserwowana i u niemal wszystkich chorych dochodzi do progresji nowotworu. Podczas badania przeprowadzonego w pojedynczym ośrodku z udziałem 33 chorych podawanie dużej dawki dokсорubicyny wraz z ifosfamidem przyniosło odpowiedź u około 60% chorych na mięsaki tkanek miękkich, ale równocześnie u 31-56% leczonych obserwowano wystąpienie gorączki neutropenicznej.³ Konieczne jest wyodrębnienie leków wykazujących aktywność u chorych otrzymujących wcześniej leczenie oparte na dokсорubicynie. Wstępne dane sugerowały nieznaczną aktywność gemcytabiny u chorych na mięsaki tkanek miękkich,⁴ a dane dotyczące raka płuca świadczą o akceptowalnej tolerancji leczenia gemcytabiną i docetaksem przez chorych przyjmujących wcześniej leki przeciwnowotworowe.⁵

Gemcytabina jest analogiem nukleozydu trójfosforanu dezoksycytidyny (deoxycytidine triphosphate, DTP). W postaci pierwotnej nie jest aktywna, ale wewnątrzkomórkowa fosforylacja proleku prowadzi do powstania aktywnych metabolitów dwu- i trójfosforanowych. Forma dwufosforanu hamuje reduktazę rybonukleotydu (enzymu ważnego dla biosyntezy DNA),⁶ natomiast forma trójfosforanu jest włączana do DNA kompetencyjnie wobec nukleotydu z prawidłową zasadą DTP jako fałszywa zasada.⁷ Po włączeniu trójfosforanu gemcytabiny do DNA dołącza się dodatkowy nukleozyd, po czym synteza łańcucha DNA zostaje zakończona. To tzw. zamaskowane zakończenie łańcucha⁸ sprawia, że fałszywa zasada jest stosunkowo oporna na wycięcie przez enzymy naprawy DNA, może zatem przezwyciężyć kluczowy mechanizm powstawania oporności na leki.⁹ Gemcytabinę podawano dożylnie jako pojedynczy lek chorym na mięśniakomięsaka

gładkokomórkowego macicy wcześniej nieleczonym (17%) lub otrzymującym najwyżej jeden program chemioterapii. Odpowiedź uzyskano u 20% chorych, a mediana czasu jej trwania wyniosła 4,9 miesiąca.¹⁰

Uzasadnienie dla zastosowania stałych dawek gemcytabiny we wlewie kroplowym oparto na wynikach badań przedklinicznych, podczas których wykazano, że stężenia leku wynoszące 20 $\mu\text{mol/l}$ były optymalne dla tworzenia się aktywnego metabolitu włączającego się następnie do DNA. Podawanie gemcytabiny w dawce 10 $\text{mg/m}^2/\text{min}$ pozwalało najlepiej utrzymać jej stężenie wynoszące 20 $\mu\text{mol/l}$, a zatem osiągnąć *in vivo* optymalne działanie cytotoksyczne.^{11,12} Ponadto w badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem chorych na raka trzustki uczestników przypisywano losowo do grupy otrzymującej gemcytabinę we wstrzyknięciu dożylnym lub do grupy otrzymującej lek w stałej dawce we wlewie dożylnym. W grupie wlewu stałej dawki uzyskano większe odsetki obiektywnej odpowiedzi i dłuższą medianę czasu przeżycia.¹³

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, którego działanie polega na stabilizowaniu tubuliny, co przyczynia się do zahamowania czynności mitotycznej i interfazowej komórki.¹⁴ We wstępnym badaniu po leczeniu drugiej linii docetaksem chorych na mięsaki tkanek miękkich uzyskano 17% odpowiedzi.¹⁵ W przeprowadzonym następnie randomizowanym badaniu II fazy porównującym docetaksel z dokсорubicyną nie wykazano wprawdzie skuteczności docetakselu (obiektywnej odpowiedzi nie uzyskano u żadnego z chorych na mięsaka tkanek miękkich, przydzielonych do grupy leczonej docetaksem w pierwszej lub drugiej linii),¹⁶ ale tych wyników nie opublikowano przed zaprojektowaniem przeprowadzonego w pojedynczym ośrodku badania II fazy, oceniającego przydatność gemcytabiny i docetakselu u chorych na mięśniakomięsaka gładkokomórkowego. Tolerancję skojarzenia gemcytabiny i docetakselu wykazano w wielu badaniach klinicznych, m.in. w badaniu II fazy z udziałem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.⁵

Na podstawie przedstawionych wyżej szczegółowych danych zaprojektowano badanie II fazy oceniające wyniki leczenia gemcytabiną w stałej dawce w połączeniu z docetaksem u chorych na zaawansowane mięśniakomięsaki gładkokomórkowe. Ograniczenie rekrutacji do chorych na takie właśnie nowotwory oraz to, że większość z nich stanowiły chore na mięśniakomięsaki gładkokomórkowe macicy, odzwierciedlało praktykę kliniczną i główne zainteresowania kierownika badania.

AKTYWNOŚĆ GEMCYTABINY PODAWANEJ W STAŁEJ DAWCE Z DOCETAKSEM U CHORYCH NA MIĘŚNIAKOMIĘSAKA GŁADKOKOMÓRKOWEGO MACICY

W prospektywnym badaniu II fazy przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku z udziałem chorych na nieresekcyjnego mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy ($n=29$) lub mięśniakomięsaka o innym umiejscowieniu

($n=5$), u których 0-2 kursy dotychczasowej chemioterapii okazały się nieskuteczne, stosowano gemcytabinę w dawce 900 mg/m² dożylnie w 1 i 8 dniu i docetaksel w dawce 100 mg/m² dożylnie w 8 dniu wraz z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów podawanym w dniach 9-15. Kurs leczenia trwał 21 dni. U chorych po przebytych napromieniowaniu miednicy dawki obu leków zmniejszono o 25%. Aby ocenić czas potrzebny do wbudowania metabolitu gemcytabiny do łańcucha DNA, podczas 1 i 2 kursu lek podawano we wlewie kroplowym trwającym 30-90 min, w następnych kursach zaś we wlewie trwającym 90 min. W ocenie występujących *in vivo* różnic w stężeniach gemcytabiny po różnie długim czasie podawania leku we wlewie kroplowym wykorzystano badania farmakokinetyczne. Do badania włączono 34 chore (14 z nich przebyło wcześniej napromieniowanie miednicy, a u 16 po leczeniu doksorubicyną nastąpiła progresja nowotworu). Całkowitą odpowiedź obserwowano u 3 chorych, a częściową u 15, tak więc odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 53% (95% przedział ufności [PU] 35-70%). Co ważne, odsetek odpowiedzi wśród chorych leczonych wcześniej doksorubicyną wyniósł 50%.¹⁷

Obiecujące wyniki badań uzyskane w pojedynczych ośrodkach przyczyniły się do podjęcia dwóch badań wieloośrodkowych z udziałem chorych na mięśniakomięśaka gładkokomórkowego macicy. Gynecologic Oncology Group przeprowadziła badanie II fazy w grupie chorych na zaawansowanego nieresekcyjnego mięśniakomięśaka gładkokomórkowego macicy, u których po wcześniejszym zastosowaniu jednego schematu chemioterapii nastąpiła progresja nowotworu (gemcytabinę z docetakselem podano w ramach drugiej linii leczenia).¹⁸ Do badania włączono 51 chorych, wśród których u 48 można było ocenić odpowiedź (u jednej chorej ustalono niewłaściwe rozpoznanie histopatologiczne, dwóch innych wcześniej nie leczono). Wcześniejszą chemioterapię opartą na doksorubicynie otrzymało 90% chorych. Stosowano gemcytabinę w dawce 900 mg/m² przez 90 min w dniach 1 i 8 oraz docetaksel w dawce 100 mg/m² w dniu 8, a ponadto podawano czynnik wzrostu granulocytów. Kurs leczenia trwał 21 dni. Chorem po przebytych napromieniowaniu miednicy zmniejszono dawki leków o 25%. Obiektywną odpowiedź oceniano za pomocą tomografii komputerowej (TK), posługując się Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Całkowitą odpowiedź uzyskano u 3 spośród 48 chorych (6,3%), częściową zaś u 10 (20,8%) (według RECIST). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł zatem 27%. Ponadto u 50% kobiet obserwowano stabilizację nowotworu, której mediana trwała 5,4 miesiąca. Mediana liczby kursów przypadających na jedną chorą wyniosła 5,5 (zakres 1-22). Odsetek chorych bez progresji nowotworu wyniósł po 3 miesiącach 73%, a po pół roku 52%. Mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu przekroczyła 5,6 miesiąca (zakres 0,7-27+ miesięcy). Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi była dłuższa niż 9 miesięcy (zakres 3,9-24,5+ miesiąca).

Głównym działaniem niepożądanym leczenia była miosupresja bez powikłań, w tym małopłytkowość 3 stopnia (29%) lub 4 stopnia (10,4%), neutropenia 3 stopnia (12,5%) lub 4 stopnia (8,3%) oraz niedokrwistość 3 stopnia (20,8%) lub 4 stopnia (4,2%). U żadnej z chorych nie obserwowano wywołanego leczeniem zapalenia płuc z niewydolnością oddechową.

Gynecologic Oncology Group przeprowadziła następnie prospektywne badanie II fazy oceniające skuteczność gemcytabiny podawanej w stałej dawce i docetakselu u kobiet chorych na zaawansowanego mięśniakomięśaka gładkokomórkowego macicy, wcześniej nieleczonych (oceniany schemat był leczeniem pierwszej linii).¹⁹ Dawki leków i schemat ich podawania były takie same jak podczas leczenia drugiej linii. Obiektywną odpowiedź obserwowano u 35,8% chorych, przy czym całkowitą regresję stwierdzono w 4,8%, a częściową u 31% (90% PU dla całkowitego wskaźnika odpowiedzi 23,5-49,6%). Stabilizacja nowotworu nastąpiła u dalszych 26,2% chorych. Połowa chorych otrzymała co najmniej sześć kursów leczenia. Mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 0,4-37,2+ miesiąca). W grupie chorych z obiektywną odpowiedzią mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła pół roku (zakres 2,1-33,4+ miesiąca). Mediana czasu przeżycia całkowitego przekroczyła 16 miesięcy (zakres 0,4-41,3 miesiąca).

Uszkodzenie czynności szpiku obserwowano rzadziej niż podczas stosowania omawianego schematu w ramach drugiej linii leczenia. Neutropenia 3 stopnia wystąpiła u 5% chorych, 4 stopnia u 12%, niedokrwistość 3 stopnia u 24%, małopłytkowość 3 stopnia u 9,5%, zaś 4 stopnia u 5%. U jednej chorej obserwowano reakcję nadwrażliwości 3 stopnia, a u 17% chorych zmęczenie 3 stopnia. Możliwość toksycznego wpływu leczenia na płuca 4 stopnia stwierdzono u jednej chorej.

Wyniki przedstawionych 3 prospektywnych badań II fazy przyczyniły się do zalecenia stosowania gemcytabiny podawanej w stałej dawce w połączeniu z docetakselem w leczeniu pierwszej lub drugiej linii chorych na zaawansowane mięśniakomięśaki gładkokomórkowe macicy²⁰ (http://www.nccn.org/Professional/physician_gls/f_guidelines.asp#site, dostęp w dniu 30 grudnia 2010 r.). Zauważono, że schemat złożony z gemcytabiny podawanej w stałej dawce oraz docetakselu można kontynuować u chorych, u których uzyskano odpowiedź terapeutyczną, podczas gdy czas stosowania chemioterapii opartej na doksorubicynie jest ograniczony z uwagi na skumulowane ryzyko kardiotoxyczności leku. W badaniu Gynecologic Oncology Group z użyciem programu złożonego z gemcytabiny i docetakselu w leczeniu pierwszej linii połowa chorych otrzymała ponad sześć kursów chemioterapii, a w badaniu z użyciem schematu w leczeniu drugiej linii mediana liczby kursów wyniosła 5,5, zaś górna granica zakresu przekraczała 22 kursy. Dobrze znanymi działaniami niepożądanymi gemcytabiny i docetakselu są retencja płynu w organizmie oraz zmęczenie, a ich występowanie zależy prawdopodobnie

od dawki docetakselu. Wczesne podawanie leków moczopędnych może zapobiec zatrzymywaniu płynów, podobnie jak zmniejszenie dawki docetakselu.

AKTYWNOŚĆ GEMCYTABINY W STAŁEJ DAWCE ORAZ DOCETAKSELU U DOROSŁYCH CHORYCH NA MIĘSĄKI TKANEK MIĘKKICH

Uzyskanie dużych odsetków obiektywnych odpowiedzi u chorych na mięśniakomięśaka gładkokomórkowego macicy nasunęło kilka ważnych pytań. Czy schemat okaże się aktywny u chorych na mięsaki tkanek miękkich o budowie histologicznej innej niż mięśniakomięśak gładkokomórkowy? Czy podobne odpowiedzi można uzyskać po zastosowaniu wyłącznie gemcytabiny podawanej w stałej dawce we wlewie kroplowym, czy też konieczne jest dołączenie docetakselu? Udzielenie odpowiedzi na te pytania było celem randomizowanych badań porównujących stosowanie wyłącznie gemcytabiny w stałej dawce z jej skojarzeniem z docetakselem u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali najwyższe trzy schematy chemioterapii.²¹ Z udziału w badaniach wykluczano chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego i chorych na mięsaka Kaposiego. W losowym doborze schematu leczenia wykorzystano adaptacyjny projekt randomizacji Bayesa. Chorzy otrzymywali gemcytabinę w stałej dawce wynoszącej 1200 mg/m² w trwającym 120 min wlewie kroplowym w dniach 1 i 8 co 21 dni lub gemcytabinę w stałej dawce wynoszącej 900 mg/m² w trwającym 90 min wlewie kroplowym w dniach 1 i 8 w skojarzeniu z docetakselem w dawce 100 mg/m² w dniu 8, w cyklu co 21 dni. W chwili włączenia do badania chorych stratyfikowano w zależności od budowy histologicznej nowotworu (mięśniakomięśak gładkokomórkowy lub mięsak tkanek miękkich o innej budowie) oraz od wcześniejszego napromieniania miednicy.

Obiektywne odpowiedzi (ocenione według RECIST) obserwowano u 16% chorych z grupy gemcytabiny skojarzonej z docetakselem w porównaniu do 8% chorych z grupy wyłącznie gemcytabiny. Mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu wyniosła 6,2 miesiąca dla grupy gemcytabiny z docetakselem i 3,0 miesiące dla grupy wyłącznie gemcytabiny. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 17,9 i 11,5 miesiąca. Prawdopodobieństwo, że gemcytabina podawana w stałej dawce wraz z docetakselem skutkuje poprawą przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego w porównaniu do monoterapii stałą dawką gemcytabiny, wyniosło odpowiednio 0,98 i 0,97. Z uwagi na działania niepożądane leczenie przerwało jednak więcej chorych otrzymujących gemcytabinę z docetakselem niż chorych otrzymujących wyłącznie gemcytabinę. Przewaga skuteczności leczenia skojarzonego nad monoterapią gemcytabiną podawaną w stałej dawce utrzymywała się w wyodrębnionych przed randomizacją podgrupach. Wartości odsetka odpo-

wiedzi, przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego były korzystniejsze w grupie leczenia skojarzonego niezależnie od histologicznego typu mięsaka oraz przebytego napromieniania miednicy. Poprawa przeżycia całkowitego po leczeniu skojarzonym była znacznie wyraźniejsza w porównaniu z różnicami obserwowanymi w innych randomizowanych badaniach z udziałem chorych na mięsaki tkanek miękkich.²²⁻²⁵

Później opublikowano wyniki badań retrospektywnych i kilka opisów przypadków chorych, które dostarczyły dodatkowych informacji o aktywności gemcytabiny podawanej w stałej dawce w połączeniu z docetakselem u chorych na mięsaki tkanek miękkich. W jednym z badań retrospektywnych 133 chorych poddanych wcześniej chemioterapii, niezależnie od liczby otrzymanych schematów, leczono gemcytabiną podawaną w stałej dawce oraz docetakselem. Dwoma lub trzema schematami chemioterapii leczono wcześniej 30-80% chorych, a u 57% rozpoznano mięśniakomięśaka gładkokomórkowego. Obiektywną odpowiedź obserwowano u 18,4% spośród 114 chorych, u których oceniano odpowiedź (3 odpowiedzi całkowite i 18 częściowych). Wśród 66 chorych na mięśniakomięśaka gładkokomórkowego odpowiedź uzyskano w 16 przypadkach (24,2%), zaś wśród chorych na mięsaka tkanek miękkich o innej budowie histologicznej odpowiedź stwierdzono w pięciu przypadkach.²⁶ W innym badaniu retrospektywnym 35 chorych leczonych wcześniej różną liczbą schematów otrzymywało gemcytabinę w stałej dawce wynoszącej 675 mg/m² we wlewie kroplowym trwającym ponad 60 min w dniach 1 i 8 oraz docetaksel w dawce 100 mg/m² w dniu 8.²⁷ Obiektywną odpowiedź uzyskano u 43% chorych (5 odpowiedzi całkowitych i 10 częściowych). Regresję stwierdzono u siedmiu chorych na mięśniakomięśaka gładkokomórkowego, jednego chorego na nieodróżnicowanego pleomorficznego mięsaka o wysokim stopniu złośliwości, dwóch chorych na mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma), trzech chorych na naczyniakomięśaka (angiosarcoma), jednego chorego na nowotwór złośliwy z osłonek nerwów i jednego chorego na mięsaka Ewinga.

Opublikowano również odpowiedzi uzyskiwane u pojedynczych chorych na inne rzadko występujące mięsaki. Całkowitą odpowiedź radiologiczną obserwowano u chorego na naczyniakomięśaka płuca.²⁸ Opisano też niemal całkowitą odpowiedź patologiczną na neoadiuwantowe leczenie gemcytabiną i docetakselem obserwowaną u chorego na miejscowo zaawansowanego mięśniakomięśaka gładkokomórkowego pęcherza moczowego.²⁹

AKTYWNOŚĆ GEMCYTABINY W STAŁEJ DAWCE ORAZ DOCETAKSELU U DZIECI CHORYCH NA MIĘSĄKI

Biorąc pod uwagę aktywność gemcytabiny w stałej dawce wraz z docetakselem, obserwowaną u dorosłych chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich o budowie histologicznej innej niż mięśniakomięśak

TABELA

Podsumowanie badań klinicznych oceniających gemcytabinę i docetaksel u chorych na mięsaki tkanek miękkich

Opublikowane badanie	Populacja chorych	Dawka i schemat podawania gemcytabiny z docetakselem	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (%)	Przeżycie bez progresji nowotworu	Odstetek chorych bez progresji nowotworu po pół roku
Hensley i wsp., ¹⁷ MSKCC, badanie II fazy	LMS, wcześniejsze 0-2 schematy	G 900 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	53	5,6 miesiąca	47
Hensley i wsp., ¹⁸ GOG 131G	LMS macicy, wcześniejsze 1 schemat	G 900 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	27	5,6+ miesiąca	52
Hensley i wsp., ¹⁹ GOG 87L	LMS macicy, wcześniejsze nieliczone	G 900 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	35,8	4,4 miesiąca	40,5
Maki i wsp., ²¹ SARC 001	STS, wcześniejsze 0-3 schematy	Adaptacyjna randomizacja: G 1200 mg/m ² w 1 i 8 dniu lub G 900 mg/m ² w 1 i 8 dniu oraz D 100 mg/m ² w 8 dniu G 900 mg/MW w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	G: 8 G+D: 16	G: 3 miesiące G+D: 6,2 miesiąca	G: 20 G+D: 47
Bay i wsp., ²⁶ badanie retrospektywne	STS, niezależnie od liczby wcześniejszych schematów	G 900 mg/MW w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	18,4	NR	NR
Leu i wsp., ²⁷ badanie retrospektywne	STS, niezależnie od liczby wcześniejszych schematów	G 675 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	43	6,7 miesiąca	NR
Mora i wsp., ^{30*} badanie prospektywne	STS u dzieci odporne na leczenie	G 1000 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 100 mg/m ² w 8 dniu	50	5 miesięcy	NR
Navidi i wsp., ³¹ badanie retrospektywne	Mięsaki kości u dzieci odporne na leczenie	G 675 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 75-100 mg/m ² w 8 dniu	29	2,3 miesiąca	NR
Hensley i wsp., ³² MSKCC, chemioterapia adiuwantowa	LMS macicy w HV stopniu zaawansowania doszczętnie resektowane	G 900 mg/m ² w 1 i 8 dniu, D 75 mg/m ² w 8 dniu, 4 kursy	NA	Wszystkie chore: I stopień zaawansowania: 13 miesięcy, II stopień zaawansowania: 39 miesięcy	NA

D – docetaksel, G – gemcytabina, GOG – Gynecologic Oncology Group, LMS – mięśniakiomięsak gładkokomórkowy, MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NA – nie dotyczy, NR – nie podano, STS – mięsak tkanek miękkich.

gładkokomórkowy, przeprowadzono niewielkie prospektywne badanie z udziałem dzieci chorych na mięsaki. Włączono doń 10 chorych w wieku 4-18 lat z rozpoznaniem nawrotowego lub opornego na leczenie mięsaka wieku dziecięcego (u 6 mięsak Ewinga, u 2 maziówczak złośliwy, u 1 mięsak kościopochodny i u 1 mięsak niezróżnicowany). Wszyscy chorzy otrzymywali gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² we wlewie kroplowym trwającym ponad 90 min w dniach 1 i 8 oraz docetaksel w dawce 100 mg/m² we wlewie kroplowym trwającym ponad 2-4 godziny w dniu 8. Kurs trwał 21 dni, a leczenie prowadzono ambulatoryjnie. Mediana liczby podanych kursów wyniosła 6 (zakres 4-10). Posługując się kryteriami RECIST, obiektywną całkowitą odpowiedź stwierdzono u 4 chorych (40%), częściową odpowiedź u jednego, stabilizację nowotworu u 3 (30%), a całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 50%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10 miesięcy (zakres 6-32+ miesiące). Nie opisano działań niepożądanych 3 ani 4 stopnia.^{30•}

W retrospektywnym badaniu stwierdzono aktywność tego schematu u chorych na mięsaki kości odporne na wcześniejsze leczenie. Skojarzenie gemcytabiny w dawce 675 mg/m² podawanej w dniach 1 i 8 z docetakselem w dawce 75-100 mg/m² podawanej w dniu 8 zastosowano u 22 chorych w wieku od 8 do 23 lat. Obiektywną odpowiedź można było ocenić u 14 chorych. Stwierdzono ją u 29% z nich (całkowitą odpowiedź uzyskano u jednego chorego na mięsaka fibrohistiocytarnego, częściową zaś u 3 chorych na mięsaka kościopochodnego). Stabilizacja nowotworu nastąpiła u dwóch kolejnych chorych (u jednego chorego na nowotwór z rodziny mięsaków Ewinga i jednego chorego na mięsaka kościopochodnego). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,8 miesiąca (zakres 1,6-13 miesięcy).³¹

Podsumowanie wyników badań klinicznych oceniających gemcytabinę skojarzoną z docetakselem przedstawiono w tabeli.^{17-19,21,26,27,30•,31,32•}

DALSZE KIERUNKI BADAŃ I KOLEJNE PYTANIA

Postępy dokonujące się w badaniach klinicznych często nasuwają kolejne ważne pytania wymagające odpowiedzi. Wśród zagadnień dotyczących gemcytabiny w stałej dawce połączonej z docetakselem ważne jest określenie roli tego schematu w adiuwantowym leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich oraz ocena, czy dodanie leków o ukierunkowanym działaniu mogłoby poprawić częstość odpowiedzi i wskaźniki przeżycia bez objawów nowotworu w grupie chorych na zaawansowanego mięsaka.

Chemioterapia adiuwantowa

Stosunkowo duże odsetki obiektywnych odpowiedzi obserwowane wśród chorych na mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy oraz duże ryzyko nawrotu po resekcji ograniczonego do macicy mięśniakomięsaka gładkokomór-

kowego we wczesnym stopniu zaawansowania skłoniły do podjęcia badań oceniających znaczenie chemioterapii adiuwantowej. W randomizowanym badaniu III fazy porównującym zastosowanie uzupełniającej radioterapii z obserwacją nie wykazano korzystnego wpływu napromieniania po doszczętnym wycięciu mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy w I lub II stopniu zaawansowania na częstość powstawania miejscowych nawrotów, przeżycie bez progresji nowotworu ani przeżycie całkowite.³³ W niewielkim prospektywnym badaniu^{32•} chore po doszczętnym wycięciu mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy w I, II lub III lub IV stopniu zaawansowania leczono czterema kursami gemcytabiny w dawce 900 mg/m² podawanej w trwającym ponad 90 min wlewie kroplowym w dniach 1 i 8 oraz docetakselem podawanym w dawce 75 mg/m² w dniu 8. U wszystkich chorych wykonano badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii adiuwantowej, po czym powtarzano je co 3 miesiące przez 2 lata po zakończeniu chemioterapii, a następnie co pół roku przez kolejne 3 lata. Po 2 latach główny punkt końcowy, którym był odsetek przeżycia bez progresji nowotworu, można było ocenić u 23 chorych. Dwuletni odsetek przeżycia w całej grupie chorych (na nowotwór w I-IV stopniu zaawansowania) wyniósł 45%, a mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu 1,5 roku. Wśród 18 chorych po doszczętnej resekcji mięśniakomięsaka gładkokomórkowego w I lub II stopniu zaawansowania progresja nie nastąpiła w ciągu 2 lat w 59% przypadków, a mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu przekroczyła 3 lata. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 49 miesięcy, nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego chorych na nowotwór w I lub II stopniu zaawansowania. Umieszczenie nawrotów było następujące: wyłącznie płuca u 3/23 chore (13%), wyłącznie obszar miednicy u 5/23 chore (22%), zarówno w płuca, jak i obszar miednicy u 5 chorych (22%).

To doświadczenie w leczeniu gemcytabiną w połączeniu z docetakselem, uzyskane w pojedynczym ośrodku, przyczyniło się do zaprojektowania dużego wieloośrodkowego badania oceniającego przydatność chemioterapii adiuwantowej. Uczestniczyły w nim jedynie chore po doszczętnej resekcji ograniczonego do macicy mięśniakomięsaka gładkokomórkowego w I lub II stopniu zaawansowania według International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) lub chore na nowotwór w stopniu IIIA naciekający jedynie błoną surowiczą. W tym prospektywnym badaniu II fazy, SARC 005 (identyfikator badań klinicznych NCT00282087, kierująca badaniem: Hensley), chore, u których po doszczętnej resekcji nie wykryto cech nowotworu, w ciągu 12 tygodni leczono czterema kursami gemcytabiny podawanej w stałej dawce i docetakselu. Jeśli po zakończeniu tych czterech kursów chemioterapii kontrolne badanie TK nie uwidaczniało nawrotu nowotworu, podawano cztery kursy chemioterapii doksorubicyną w dawce 60 mg/m². U wszystkich chorych wykonywano badania obrazowe co 3 miesiące przez 2 lata po zakończeniu chemioterapii, a następnie co pół roku

przez kolejne 3 lata. Głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji nowotworu po 2 latach. Końcowe wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne.

Dodanie do gemcytabiny i docetakselu leków o ukierunkowanym działaniu

Wyniki badania I i II fazy przeprowadzonego z udziałem nieleczonych dotąd chorych na mięsaki tkanek miękkich przedstawiono w formie streszczenia (5 na mięśniakomięsaka gładkokomórkowego i 19 na mięsaka tkanek miękkich o innej budowie histologicznej). Zastosowano u nich trójlekowy schemat złożony z gemcytabiny w dawce 1500 mg/m², docetakselu w dawce 50 mg/m² i bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg, które podawano co 2 tygodnie.³⁴ Skuteczność leczenia można było ocenić u 25 chorych, wśród których nie stwierdzono żadnej odpowiedzi całkowitej, obserwowano natomiast 8 odpowiedzi częściowych. Opisywanymi działaniami niepożądanymi były: perforacja ściany jelita 5 stopnia (4%), odma opłucnej 4 stopnia (4%), zmęczenie 3 stopnia (8%), rozejście się rany operacyjnej (4%) oraz krwotok (4%). Niedawno rozpoczęto badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ma ono na celu ocenę przydatności gemcytabiny podawanej w stałej dawce i docetakselu w połączeniu z bewacyzumabem lub placebo w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego nawrotowego mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy. Badanie to powinno wykazać, czy dodanie leku, dla którego działaniem punktem uchwytu jest szlak przemian czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, poprawia wskaźniki obiektywnej odpowiedzi i przeżycie bez progresji nowotworu u chorych

na zaawansowanego mięśniakomięsaka gładkokomórkowego macicy (GOG 0250, identyfikator badania klinicznego NCT01012297, kierująca badaniem: Hensley).

PODSUMOWANIE

Wiele przeprowadzonych prospektywnych badań II i III fazy pozwoliło na ustalenie, że gemcytabina podawana w stałych dawkach w połączeniu z docetaksem tworzą aktywny schemat leczenia u dorosłych i dzieci chorych na mięsaki tkanek miękkich. Schemat ten wydaje się aktywny nawet u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię opartą na doksorubicynie.

PODZIĘKOWANIA

Autorka dziękuje chorym chętnie uczestniczącym w badaniach klinicznych omówionych w niniejszym artykule, kolegom współpracującym przy realizacji badań, a także wspierającym badania pracownikom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i Sacroma Alliance for Research through Collaboration (SARC). Niektóre z omówionych badań wspierały Sanofi-Aventis, Lilly Oncology lub SARC. Autorka nie zgłasza innych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 356-361, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62:226-229.
- 2 Kanjeekal S, Chambers A, Fung MFK, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;97:624-637.
- 3 Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
- 4 Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 2001;19:3483-3489.
- 5 Georgoulas V, Kourousis C, Androulakis N, et al. Docetaxel (Taxotere) and gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 14):S14.22-S14.25.

- 6 Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, et al. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2'2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990;38:56-572.
- 7 Huang P, Chubb S, Hertel IW, et al. Action of 2'2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51:6110-6117.
- 8 Plunkett W, Huang P, Gandhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995;6(suppl 6):7-13.
- 9 Steward WP. Combination studies with gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Brit J Cancer* 1998;78:15-19.
- 10 Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644-647.
- 11 Grunewald R, Kantarjian H, Keating MJ, et al. Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia. *Cancer Res* 1990;50:6823-6826.

- 12 Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991;9:491-498.
- 13 Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intensive gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-3408.
- 14 Ringel I, Orwitz SB. Studies with RP-56976 (Taxotere): a semi-synthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:288-291.
- 15 Van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcoma of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1994;5:539-542.
- 16 Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2081-2086.

- 17 Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824–2831.
- 18 Hensley ML, Blessing J, DeGeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109:323–328.
- 19 Hensley ML, Blessing J, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109:329–334.
- 20 Fleming G. Gemcitabine/docetaxel: welcome to a new standard. *Gynecol Oncol* 2008;109:313–315.
- 21 Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al., for SARC, the Sarcoma Alliance for Research through Collaboration. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel *versus* gemcitabine alone in patients with metastatic soft-tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755–2763.
- 22 Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276–1285.
- 23 Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone *versus* ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269–1275.
- 24 Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin *versus* CYVADIC *versus* doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537–1545.
- 25 Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987;5:840–850.
- 26 Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas. A retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006;119:706–711.
- 27 Leu KM, Ostruszka IJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22:1706–1712.
- 28 Wilson R, Glaros S, Brown RK, et al. Complete radiographic response of primary pulmonary angiosarcomas following gemcitabine and taxotere. *Lung Cancer* 2008;61:131–136.
- 29 Sawhney R, Curry N, Burks T, Chaudhary UB. Locally advanced leiomyosarcoma of the urinary bladder: near-complete pathologic response to neoadjuvant gemcitabine and docetaxel. *Anticancer Drugs* 2007;18:745–747.
- 30 Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:723–729.
- Stwierdzono aktywność gemcytabiny podawanej w stałej dawce w połączeniu z docetaksem u chorych na mięsaki oporne na dotychczasowe leczenie.
- 31 Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113:419–425.
- 32 Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stage I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2009;112:563–567.
- Wyniki tego badania sugerują, że uzupełniające leczenie gemcytabiną i docetaksem chorych poddanych doszczętniej resekcji mięsaków macicy w I lub II stopniu zaawansowania może poprawić przeżycie bez progresji nowotworu. Potwierdzenie słuszności tego poglądu wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.
- 33 Reeda NS, Mangionib C, Malmstrom H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808–818.
- 34 Verschraegen CF, Quinn R, Rabinowitz I, et al. Phase I/II study of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma [abstract 10534]. *J Clin Oncol* 2008.