

# MEDZINÁRODNÝ KONGRES PROTIRAKOVINOVEJ LIEČBY V PARÍŽI

Zuzana Hlavatá

Interné oddelenie E, NOÚ, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (2): 116–117

ICTACT (International Congress on Anti Cancer Treatment) je každoročne sa konajúci medzinárodný kongres zameraný na problematiku prevencie, diagnostiky a liečby nádorových ochorení ako aj podpornej liečby. Patrí medzi najdôležitejšie podujatia s onkologickou tematikou predovšetkým kvôli kvalitnému reflektovaniu aktuálnych problémov. Nemenej dôležitou je i skutočnosť, že prednášateľmi sú kapacity európskeho či svetového formátu v jednotlivých oblastiach onkológie – tak hematologických ako aj solídnych malignít – a vďaka komornejšiemu charakteru podujatia sú prístupní nielen všeobecnej diskusii, ale i osobnej, vo foyeri. V termíne od 6. do 9. 2. tohto roku som sa po prvýkrát zúčastnila 18. ročníka tohto podujatia, ktoré sa už tradične konalo v Paríži. Dovoľte mi, vážení čitatelia, podeliť sa s vami o niektoré zaujímavé postrehy a informácie. Bohužiaľ, ako to obvyčajne býva, prebiehajú viaceré sekcie s rôznymi témami v tom istom čase, teda pokúsím sa pre vás vyabstrahovať to najpodstatnejšie z môjho pohľadu.

## Kolorektálny karcinóm

Toto ochorenie vďaka vysokej prevalencii vo vyspelých krajinách a stále vysokej mortalite je obsiahlo diskutovanou témou. Podľa slov dr. De Gramonta, ktorý odborne otvoril celé podujatie, je tzv. targetová liečba kolorektálneho karcinómu jedným z najmarkantnejších liečebných prínosov v onkológii vôbec. V súhrnnej prednáške konštatoval, že za posledných 10 rokov došlo k 5-násobnému predĺženiu prežívania a to práve pre maximálne využitie liečebného potenciálu nových liekov ako sú perorálne fluoropyrimidíny, irinotekan, oxaliplatin a monoklonové protilátky bevacizumab a cetuximab.

Čo sa týka bevacizumabu, antiangiogénnej protilátky (anti-VEGF), bol demonštrovaný synergický efekt s cytostatikami. Z fázy III je známe, že v prvej línii pridanie bevacizumabu k režimu irinotekan/5-FU/Lv (IFL) verus IFL, zvýšilo počet objektívnych odpovedí z 35 % na 45 % a medián času do progresie ochorenia vzrástol zo 6,2 mesiaca na 10,6 mesiaca. Žiadnou z nasledujúcich štúdií neboli tieto efekty prekročené, či už ide o TREE-2, NO16966 alebo fázu III španielskej skupiny s pridaním bevacizumabu k režimu CAPOX. Nežiaduce účinky sú zriedkavo závažné, treba však akceptovať trombo-

embolické príhody, hlavne pri komorbidite a vyššom veku a perforácie črevnej steny, čo tvorí menej ako 2 %. Výhodou je, že nie je zvýšená toxicita samotných cytostatík.

Cetuximab je monoklonovou protilátkou zameranou voči receptoru pre epidermálny rastový faktor (anti-EGFR). Táto látka je aktívna i v monoterapii a v kombináciách, tak v prvej ako aj v ďalších líniiach liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. Známu je randomizovaná štúdia fázy III v druhej línii po zlyhaní irinoteku, následne s pridaním cetuximabu – BOND. Preliminárne dáta v prvej línii z malej európskej štúdie ACROBAT, kde je porovnávaný štandardný režim 5-FU/Lv/oxaliplatin (FOLFOX4) a tento režim s pridaním cetuximabu, udávajú 81 % objektívnych odpovedí a 12,3 mesiaca čas do progresie ochorenia. Očakávame v priebehu niekoľkých mesiacov výsledky fáz III štúdií COIN, NORDIC, CRYSTAL s použitím cetuximabu v prvej línii s režimami FOLFOX alebo XELOX. Opäť tento liek, zdá sa nepotencuje toxicitu cytostatík, snáď až na hnačku, ale má vlastnú toxicitu, spočívajúcu v alergických reakciách a kožnej toxicite. Taktiež čakáme na výsledky prebiehajúcich štúdií kombinácie oboch monoklonových protilátok a chemoterapie CALGB 80405, CAIRO 2.

V priebehu krátkeho času vstúpa do liečby nové molekuly. Najhorúcejším kandidátom je panitumumab, ďalšia anti-EGFR monoklonová protilátka, ktorej výhodou by mal byť nižší výskyt alergických reakcií. Vo fázach II skúšaní sú erlotinib, sorafenib, XL999, BIBF1120, BIBW 2992 ako aj imatinib.

Vo zvýšenej pozornosti záujmu je použitie targetovej liečby v adjuvancii. V štúdií NSABP C08 sú pacienti so štádiom II a III randomizovaní na ramedno s aplikáciou modifikovaného režimu FOLFOX6 v trvaní 24 týždňov verus rameno s FOLFOX6 plus bevacizumab v trvaní 24 týždňov, s nasledujúcimi 24 týždňami sólo bevacizumabu. Dizajn štúdie AVANT je podobný, ale nosným režimom je FOLFOX4 alebo XELOX spolu s bevacizumabom a nasledujúcim bevacizumabom v trvaní 24 týždňov verus štandardná zaisťovacia liečba FOLFOX4. Použitiu cetuximabu v adjuvancii sa venuje NCCTG skupina v štúdií N0147 s režimom FOLFOX6 pacientov v III. klinickom štádiu. Protokol PETACC 8 je postavený na režime FOLFOX4 s alebo bez cetuximabu v tr-

vaní 24 týždňov. Prvé výsledky sa očakávajú v roku 2008 a 2009 a nakoľko niektoré štúdie zohľadňujú i biologické molekulárne markery, môžu určiť ďalší smer v celení liečby.

Dr. Link – chirurg z Wiesbadenskej kliniky – vyzdvihol multimodálny prístup v liečbe hlavne karcinómu rekta a jeho prínos pre chirurgov. Kľúčovou je otázka čo najpresnejšieho stagingu ochorenia s použitím CT, MRI a USG ako zobrazovacích metód a kolonoskopie. Z prognostických faktorov okrem tumoru vlastných zdôraznil efekt operátora a pracovisko, rutínu vykonávania správnej chirurgickej praxe, vrátane uskutočňovania dôslednej totálnej mezorektálnej excízie (TME). Zavedením predoperačnej konkomitantnej radiochemoterapie do praxe sa dosiahol pokles v lokoregionálnych recidivách oproti klasickej pooperačnej liečbe, ďalej tzv. downstaging ochorenia, avšak bez efektu na celkové prežívanie. Pre určitú podskupinu pacientov je však pravdepodobne nadliečením, pre chirurga jednoznačnou výhodou.

## Karcinóm prsníka

Dr. Piccartová otvorila revolučnú problematiku možnosti ovplyvnenia liečby na základe predtým zdefinovaného molekulárno-genetického profilu. Na základe niekoľkých štúdií s rôznymi microarray platformami by bolo možné stanoviť 4 profily expresie génov: basal typ, subtyp erbB2, luminal B a A subtypy. Tieto typy majú nezávisle od štúdií vždy rovnaké klinické dopady, čo bude ešte potrebné overiť v rámci prospektívnych štúdií. Ďalšou alternatívnou možnosťou stanovenia molekulárno-genetického profilu je použitie šiestich prototypových génov, ktoré sú pravdepodobne kľúčovými bodmi v onkogenéze karcinómu prsníka. Sú nimi: ESR1 pre basal / luminal fenotyp, ErbB2 pre HER2 neu signálnu dráhu, STK6 / Aurora A pre proliferáciu, PLAU pre strómu a nádorovú inváziu, STAT 1 pre imunitnú odpoveď a VEGF pre angiogenézu. V retrospektívnych štúdiách na niekoľko tisíc vzorkách bola vyhodnotená prognostická validita v multivariačných analýzach. Na základe pozitívnych výsledkov boli otvorené prospektívne štúdie pre pacientky s včasným karcinómom prsníka, bez postihnúť lymfatických uzlín s cieľom predpokladať na základe molekulárno-genetických markerov klinický vývoj ochorenia a optimalizovať liečebný postup.

Zaujímavou bolo znovuotvorenie témy tzv. neoadjuvantnej liečby, presnejšie chemoterapie. Táto je bez diskusií vyhradená pre inflamatórny karcinóm a lokálne pokročilý inoperabilný karcinóm prsníka. Avšak pri nádoroch, ktoré sú potenciálne chirurgicky riešiteľné, ale napr. s neuspokojivým kozmetickým výsledkom, resp. nevhodným pomerom veľkosti prsníka a nádoru je neoadjuvancia možnosťou voľby. Snahou je tzv. downstaging ochorenia, pre čo najpriateľnejšie chirurgické riešenie. Dosiahnutie patologickej kompletnej remisie (pCR) ochorenia je pritom prognosticky najdôležitejším faktorom pre prežívanie. Podľa dostupných dát prediktormi dosiahnutia pCR sú: zle diferencovaný nádor, vysoká proliferčná aktivita, bez expresie hormonálnych receptorov. Postavenie neoadjuvantnej liečby sa kreovalo na základe porovnávacích štúdií s adjuvantnou liečbou, pričom táto nie je inferiornou. Dr. Guarneriová z talianskej Modeny zhrnula výsledky z doteraz uskutočnených štúdií ECTO, GEPARTRIO, NSABP-B27 a ďalších s nejednoznačným odporúčaním o kombinácii chemoterapeutických režimov,

ktorá by mala byť na báze antracyklínov a taxánov, možno v sekvencii podľa odpovede, pričom dosiahnutie pCR s pridaním taxanu sa zdvojnásobilo.

V oblasti hormonálnej neoadjuvantnej liečby, ktorá bola donedávna vyhradená len pre staršie pacientky prichádza ku zmenám vďaka inhibítom aromatáz. Tak anastrozol ako letrozol dokázali v štúdiách superioritu voči tamoxifenu v dosiahnutí objektívnych odpovedí a prsník zachovávajúcich operácií. Zdá sa, že hladina Ki 67 2 týždne po zahájení liečby je nezávislým prediktívnym faktorom pre prežívanie bez recidívy ochorenia.

Biologická liečba je obzvlášť citlivou témou nielen u nás, ale vo svete vôbec, minimálne pre jej finančnú náročnosť. Pridanie trastuzumabu ku chemoterapii pacientkam HER2 pozitívnym v porovnaní s chemoterapiou bez monoklónovej protilátky viac ako zdvojnásobilo počet pCR (66,7 % vs. 25 %). A na obzore je ďalšia molekula gefinitib, pre selektovanú skupinu pacientok s expresiou EGFR, keď len v monoterapii bolo dosiahnutých 54 % „zošrínkovania“ nádoru.

Vzhľadom na príchod nových molekúl i do tohto ochorenia, zdá sa v neposlednom rade výhodou neoadjuvancie testovanie efektu liečby v relatívne krátkom čase vlastne na ideálnom in vivo modeli. Dosiahnutie odpovede nám môže pomôcť v selektovaní pacientok s vysokým rizikom recidívy ochorenia a ovplyvní ďalšie rozhodovanie o liečebnom postupe.

Tieto informácie sú len zlomkom z množstva zaujímavých tém, ktoré odzneli počas kongresu ICACT. Vynikajúca úroveň prednášok s cieľom na problematiku diagnostiky aj liečby rôznych solídnych nádorov – napr. spomínaný kolorektálny karcinóm, karcinóm prsníka, ale i nemalobunkové pľúcne nádory, malígný melanóm, nádory GIT-u, gynekologické malignity ako aj hematologická onkológia, napr. oblasť lymfómov bola garantom odborného rastu každého účastníka.

**MUDr. Zuzana Hlavatá**  
Interné oddelenie E, NOÚ  
Klenová 1, 832 01 Bratislava  
e-mail: zuzana.hlavata@nou.sk

**Súťaž o**  
**najlepšiu pôvodnú prácu za rok 2007**

Sponzor súťaže

**AMGEN®**

**50 000, – Sk** **CENA**

Viac na strane 123