

Správa z Best of ASCO® Slovakia 2012

MUDr. Mária Rečková
POKO Poprad

Dňa 20. 10. 2012 sa v Holiday Inn v Bratislave uskutočnila už po štvrtýkrát licencovaná konferencia Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) „Best of ASCO® Slovakia“. Odborným garantom podujatia bola ako po minulé roky Slovenská onkologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti a organizátorom Solen Medical Education.

Najlepšie práce, ktoré boli prezentované na výročnej konferencii ASCO v americkom Chicagu od 1. 6. do 5. 6. 2012, vybrala komisia ASCO a okrem Slovenska boli prednesené v ďalších 18 krajinách sveta (v Nemecku, Chorvátsku, vo Francúzsku, v Libanone, Turecku, Japonsku, Číne, Indii, Paname, Ekvádore, Austrálii, Mexiku, Singapure, Brazílii, Českej republike, Srbsku, Peru, Egypte) a v troch mestách Spojených štátov amerických (Chicagu, Bostone a San Diegu).

Konferencia bola rozdelená do piatich blokov prednášok, z ktorých každý pozostával z dvoch sekcií prednášok. Prvý blok sa týkal malígnych ochorení prsníka a ďalšie bloky sa venovali pľúcny nádorom, starostlivosťou o prežívajúcich onkologických pacientov, urogenitálnym a gynekologickým nádorom, nádorom mozgu, hlavy a krku, malígnemu melanómu, sarkómu a nádorom gastrointestinálneho traktu. Vybraté práce prezentovali 19 odborníci zo Slovenska a zahraničia. Na konferencii sa zúčastnilo 148 účastníkov. Podujatie už tradične otvoril prezident Slovenskej onkologickej spoločnosti doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.

Prvý blok prednášok týkajúcich sa karcinómu prsníka, ktorý bol rozdelený do dvoch sekcií, koordinovali doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., z Východoslovenského onkologického ústavu (VOÚ), Košice a prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., z Onkologického ústavu svätej Alžbety (OÚSA), Bratislava. Prvá sekcia prednášok, ktoré prezentoval prof. Ahmad Awada, MD, PhD., z Jules Bordet Institute v Bruseli, bola venovaná liečbe metastatického karcinómu prsníka a neoadjuvantnej liečbe karcinómu prsníka. Prezentovaných bolo 5 prác, pričom prvá z nich hovorila o dôležitých výsledkoch liečby Her2-positívneho karcinómu prsníka s T-DM1. Bol porovnávaný s kombinovanou liečbou lapatinib plus kapecitabín u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka po predchádzajúcej liečbe, ktorá obsahovala trastuzumab a taxán v klinickej štúdií fázy III, EMILIA. T-DM1 je kombinácia trastuzumabu (T) s naviazaným an-

prof. Ahmad Awada, MD, PhD., ako jeden z pozvaných zahraničných prednášateľov predkladá najnovšie poznatky o karcinóme prsníka, ktoré zazneli na Best of ASCO Chicago



tubulárnym cytostatikom, emtansinom (DM1), ktoré sa tak dostane cielene k nádorovým bunkám, ktoré exprimujú receptor Her2. Klinická štúdia EMILIA preukázala štatisticky významné zlepšenie primárneho cieľa štúdie, ktorým bolo prežitie bez progresie (PFS) v prospech T-DM1 (9,6 verus 6,4 mesiaca) a štatisticky významný rozdiel bol pozorovaný aj v celkovom prežití (OS) pre rameno s TDM-1. Liečba s T-DM1 bola v porovnaní s kombinovanou liečbou lapatinib plus kapecitabín menej toxická. Ďalšou prezentovanou štúdiou boli výsledky interim analýzy klinickej štúdie fázy III MA-31, ktorá mala za cieľ preukázať non-inferioritu kombinovanej 1. línie liečby lapatinib plus taxán verus trastuzumab plus taxán u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. Štúdia bola vo svojom primárnom celi negatívna a nebola preukázaná non-inferiorita lapatinibu v kombinácii s taxanom verus trastuzumabom plus taxanom, pričom v ramene s lapatinibom bolo štatisticky významne kratšie PFS (8,8 verus 11,4 mesiaca) a kombinácia s lapatinibom bola viac toxická. V štúdií nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel v OS. Diskutovalo sa o probléme uplatnenia výsledkov tejto klinickej štúdie v bežnej klinickej praxi, lebo v štúdií malo iba približne 20 % pacientok predchádzajúcu liečbu trastuzumabom alebo taxanom v rámci adjuvantnej liečby. V bežnej praxi sa pomerne často stretávame práve s pacientkami, ktoré sú predliečené trastuzumabom a taxanom a táto skupina môže reprezentovať inú populáciu pacientok v porovnaní s tou, ktorá bola skúma-

ná v štúdií MA-31. V štúdií CALGB 40502/NCCTG NO63H, ktorá bola randomizovanou klinickou štúdiou fázy III, bol týždenný paklitaxel porovnávaný s týždenným na nanopartikel albumínu-viazaným nab-paklitaxelom alebo ixabepilónom s +/- bevacizumabom v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka. Primárnym cieľom štúdie bolo PFS, pričom v štúdií nebolo preukázané, že by nab-paklitaxel alebo ixabepilón viedli k predĺženiu PFS v porovnaní s týždenným paklitaxelom. V štúdií bolo preukázané, že týždenný paklitaxel je superiorný s ohľadom na PFS k ixabepilónu. Autori uviedli, že na základe ich pozorovania nepredpokladajú, že by použitie bevacizumabu ovplyvnilo výsledky štúdie. Zaujímavou, v poradí štvrtou prezentovanou štúdiou v prvej sekcii bola randomizovaná klinická štúdia fázy III s porovnaním observácie alebo udržiavacej liečby po 6. cykloch podania 1. línie chemoterapie v kombinácii gemcitabín plus paklitaxel u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. Autori si kládli za cieľ zistiť, ako dlho je potrebné pacientky liečiť a či je možné po 6 cykloch systémovú liečbu prerušiť. V štúdií bolo v primárnom celi, ktorým bolo PFS preukázané, že udržiavacia liečba je superiorna oproti observácii a superiorita bola preukázaná aj pre OS. Zaujímavé pozorovanie bolo, že kvalita života nebola v ramene s udržiavacou liečbou znížená. Profesor Awada v súlade so závermi autorov uviedol, že udržiavacia liečba pravdepodobne nemá význam pre všetky pacientky, ale má význam hlavne pre premenopauzálne symptomatické pacientky s veľkou nádorovou masou. Poslednými prezentovanými výsledkami v prvej sekcii prednášok boli výsledky prognostického a prediktívneho vplyvu proliferatívneho indexu Ki-67 v neoadjuvantnej klinickej štúdií GEPAR-TRIO. V rámci neoadjuvantnej liečby je dôležité poznať prognostické a prediktívne markery, pričom v štúdií GEPAR-TRIO bolo preukázané, že centrálne validovaná hodnota indexu Ki-67 stanovená po neoadjuvantnej liečbe má prognostickú informáciu okrem podskupiny pacientok s lobulárnym karcinómom. Druhá sekcia prednášok prvého bloku bola venovaná adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka a najlepšie vybrané práce z výročnej konferencie ASCO prezentoval MUDr. Juraj Beniák z POKO Poprad. Prvou prezentovanou prácou boli výsledky exploratívnej klinickej štúdie NCI CTG MA.27, ktorá skúmala vplyv prítomnosti osteopo-

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(6): XX-XX

rózy u postmenopauzálnych pacientok na liečebné výsledky hormonálnej liečby exemestanom alebo anastrozolom. V štúdií bolo preukázané, že pacientky s osteoporózou mali nižšiu incidenciu relapsu karcinómu prsníka a liečba osteoporózy bola spojená so zlepšením EFS (prežívania bez udalosti), ako aj DDFS (prežívania bez vzdialenej choroby) na hladine štatistickej signifikancie. Na základe týchto exploratívnych výsledkov je možné predpokladať, že rozpoznanie a liečba osteoporózy a osteopénie by mohli viesť k zlepšeným výsledkom adjuvantnej liečby inhibítormi aromatázy, avšak tieto predpoklady je potrebné ďalej overiť. Ďalšou prezentovanou klinickou štúdiou boli výsledky klinickej štúdie AZURE- BIG 01/04. Skúmané bolo možné ovplyvnenie liečebnej účinnosti adjuvantnej liečby kyselinou zolendronovou (ZA) vekom alebo menopauzálnym stavom. V štúdií nebol preukázaný žiaden liečebný efekt ZA na sledované parametre DFS (prežívanie bez choroby) a IDFS (prežívanie bez invazívnej choroby) v neselektovanej populácii, avšak pozitívny liečebný efekt adjuvantnej ZA bol prítomný u postmenopauzálnych pacientok. Prekvapujúco možný škodlivý efekt adjuvantnej liečby so ZA bol pozorovaný u pre- a perimenopauzálnych pacientok, z čoho vyplýva, že menopauzálny stav je dôležitý na dosiahnutie žiaduceho liečebného efektu adjuvantnej ZA. Klinická štúdia fázy III RTOG 9804, ktorá v randomizovanom dizajne porovnávala rádioterapiu a observáciu u pacientok s DCIS (duktálnym karcinómom *in-situ*) v dobrom riziku preukázala, že v sledovanej skupine pacientok prídanie rádioterapie k tamoxifénu redukovalo riziko lokálneho relapsu, čo bol primárny sledovaný cieľ štúdie. Autori však uviedli, že je potrebné dlhšie sledovanie liečebného efektu. Poslednou prezentovanou štúdiou v sekcii adjuvantnej liečby karcinómu prsníka bola definitívna analýza klinickej štúdie NSABP-B38 porovnávajúca dávkovo denzný režim ddAC-PG (dávkovo-denzný AC = adriamycín + cyklofosamid plus paklitaxel a gemcitabín) s ddAC-P a TAC (docetaxel, doxorubicín, cyklofosamid) u žien s resekabilným karcinómom prsníka s pozitívnou lymfatických uzlín. Primárnym cieľom štúdie bolo určiť, či je ddAC-PG lepší ako ddAC-P alebo TAC v DFS a aj porovnať DFS medzi TAC a ddAC-P. V tejto klinickej štúdií bolo pozorované, že prídanie gemcitabínu k dávkovo denznému režimu AC-P nevedlo k významnému predĺženiu DFS a neboli prítomné ani významné rozdiely v DFS medzi ddAC-P a TAC. Rozdiely však boli pozorované s ohľadom na toxický profil jednotlivých režimov, pričom výraznejšia neuropatia a anémia boli pozorované v dávkovo-denzných režimoch a viac hnačiek a febrilných neutropénií bolo pozorovaných v liečebnom režime TAC. Súčasťou klinickej

MUDr. Juraj Beniak pri prezentácii svojho príspevku



štúdie bola aj exploratívna analýza skúmajúca vplyv použitia erythropoetínu, pričom nebol pozorovaný žiaden rozdiel v liečebnej účinnosti v prípade jeho použitia.

V ďalšom bloku prednášok boli prezentované najlepšie práce z liečby nádorov pľúc a a starostlivosti o prežívajúcich pacientov. Blok bol koordinovaný prim. MUDr. Petrom Kasanom z Oddelenia klinickej onkológie I. kliniky pneumológie a ftizeológie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave a prim. MUDr. Vladimírom Malecom, PhD., z Rooseveltovej nemocnice s poliklinikou v Banskej Bystrici. Najlepšie vybrané práce z oblasti liečby pľúcnych nádorov prezentoval doc. MUDr. Peter Beržinec, CSC., z Oddelenia onkológie Špecializovanej nemocnice sv. Svorada, Zobor, Nitra. Prezentovaných bolo 8 vybraných prác. Prvou bola „poolovaná“ analýza publikovaných klinických štúdií skúmajúca otázku, či má význam konsolidačná chemoterapia po chemorádioterapii u pacientov s lokálne pokročilým NSCLC (nemalobunkovým karcinómom pľúc). Autori analýzy našli v literatúre 41 klinických štúdií, ktoré spĺňali stanovené kritériá, pričom v ramene bez konsolidačnej chemoterapie bolo 1 740 a v ramene s konsolidačnou chemoterapiou bolo 1 707 pacientov. Pre primárny cieľ, ktorým bolo OS, bola štúdia negatívna, a tak konsolidačnú liečbu po chemorádioterapii pri lokálne pokročilom NSCLC nie je možné v súčasnosti odporúčať. Nežiaduce účinky boli porovnateľné medzi oboma sledovanými ramenami. Význam v sledovaní možného uplatnenia konsolidačnej liečby bude mať pravdepodobne výskum zameraný na molekulárnu cieleňú liečbu so selekciou pacientov na základe určitých génových alterácií. Ďalšou prezentovanou klinickou štúdiou bola klinická štúdia

fázy III NCT01125995, ktorá skúmala najsprávnejšie načasovanie začatia konkurentnej chemorádioterapie u pacientov s limitovanou formou SCLC (malobunkovým karcinómom pľúc). V tejto klinickej štúdií si autori kládli otázku, či začať chemorádioterapiu (CHT-RAT) po prvom, alebo treťom cykle chemoterapie a výsledkom bolo zistenie, že podanie CHT-RAT po 3. liečebnom cykle chemoterapie nie je inferiórne v porovnaní s podaním CHT-RAT po 1. liečebnom cykle chemoterapie s ohľadom na dosiahnutie kompletných remisií, PFS a OS. Podanie CHT-RAT po 3. liečebnom cykle však bolo spojené s nižším výskytom febrilných neutropénií. Klinická štúdia ACOSOG Z4031 zisťovala citlivosť PET-CT vyšetrenia pre záchyt diagnózy karcinómu pľúc. Tak ako v predchádzajúcich klinických štúdiách nebola preukázaná dostatočná senzitivita na použitie PET-CT vyšetrenia, pričom senzitivita varíovala aj medzi sledovanými geografickými oblasťami. Zaujímavou bola randomizovaná klinická štúdia fázy III brazílskych autorov, ktorá porovnávala monoterapiu pemetrexedom s kombináciou pemetrexed plus karboplatina v 1. liečebnej línii u pacientov s NSCLC štádia IIIB/IV a výkonnostným stavom PS WHO 2. Klinická štúdia preukázala štatisticky významne dlhší medián celkového prežívania v prospech liečebnej dvojkombinácie (9,1 verus 5,6 mesiaca). Ďalej boli prezentované výsledky klinickej štúdie fázy III LUX-Lung 3, ktorá porovnávala u pacientov s NSCLC v klinickom štádiu IIIB-IV a prítomnou mutáciou EGFR ireverzibilný pan-HER tyrozínkinázový inhibítor (TKI) afatinib, pri ktorom bol preukázaný *in-vitro* efekt aj v prípade prítomnej mutácie EGFR-T790M, s chemoterapeutickou dvojkombináciou cisplatina plus pemetrexed. Klinická štúdia preukázala štatisticky významne dlhšie

PFS, čo bol primárny sledovaný cieľ v ramene s afatinibom (11,1 verzus 6,9 mesiaca), pričom profil nežiaducich účinkov v ramene s afatinibom bol typický pre skupinu EGFR TKI-inhibítorov. Počet pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu toxicity, bol však porovnateľný medzi oboma skúmanými liečebnými ramenami. Ďalšou zaujímavou štúdiou bola klinická štúdia fázy III TAILOR u pacientov s metastatickým NSCLC s EGFR nemutovaným (divokým) typom, ktorá porovnávala erlotinib s docetaxelom v 2. liečebnej línii. Medián dĺžky PFS bol mierne, ale štatisticky signifikantne dlhší v ramene s docetaxelom (3,4 verzus 2,4 mesiaca) a s výsledkami bol korelovaný aj K-RAS stav (mutovaný alebo nemutovaný), ktorý však v tejto klinickej štúdii nepreukázal prognostický význam. Primárnym cieľom štúdie bolo OS a analýza pre OS stále prebieha. Predposlednou prezentovanou prácou bola klinická štúdia skúmajúca liečebnú účinnosť krizotinibu u pacientov s pokročilým NSCLC s prítomným preskupením v géne ROS1. Táto genetická mutácia je zistiteľná u 1 % pacientov s NSCLC, pričom v klinickej štúdii bola preukázaná významná protinádorová aktivita krizotinibu s liečebnou odpoveďou (kompletná remisia, parciálna remisia, stabilizácia ochorenia) u 57,1 % pacientov. Na záver autori uviedli, že štúdia validovala mutáciu ROS1 ako jeden z potenciálnych liečebných cieľov krizotinibu. V súčasnosti ďalej prebieha nábor v kohorte pacientov s ROS1-mutovanými NSCLC. Autori plánujú zistiť aj liečebnú účinnosť krizotinibu pri iných nádoroch s prítomnou mutáciou ROS1, ako je multiformný glioblastóm alebo cholangiokarcinóm, ako aj zistiť mechanizmus rezistencie na krizotinib u pacientov s ROS1-mutovanými NSCLC. Poslednou prezentovanou štúdiou v sekcii pľúcnych nádorov bola klinická štúdia skúmajúca aktivitu a bezpečnosť anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) u pacientov s pokročilým NSCLC. PD-1 je exprimovaný na TIL (tumor-infiltrujúcich lymfocytoch) a v prípade jeho prítomnosti pri NSCLC bola preukázaná znížená tvorba cytokínov a znížená efektorová funkcia T-lymfocytov. Cieľom štúdie bolo zistenie bezpečnosti a tolerability lieku, pričom bezpečnosť u ťažko predliečených pacientov s NSCLC bola potvrdená a liečebná účinnosť bola pozorovaná pri skvamocelulárnych i neskvamocelulárnych NSCLC. V poslednej sekcii predpoludňajšieho programu prezentovala MUDr. Andrea Škripeková z NOÚ, Bratislava päť prác z oblasti starostlivosti o prežívajúcich pacientov. Prvou prezentovanou prácou bola dvojito zaslepená klinická štúdia fázy III CALGB 170601 s orálnym doluxetínom v liečbe bolesti asociovanej s chemoterapiou-indukovanou periférnou neuropatiou (CPIN). Na základe primárnych výsledkov z iniciálnej liečby doluxetínom bolo pre-

ukázané zmiernenie bolesti asociovanej s CPIN a zlepšenie funkčnosti a kvality života, pričom liek bol dobre tolerovaný najmä vďaka iniciálnej polovičnej dávke lieku. Ďalšou prezentovanou štúdiou bola randomizovaná klinická štúdia VITAL s použitím vitamínu D₃ pri prevencii zhoršenia muskuloskeletálnych symptómov a slabosti u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré začali adjuvantnú liečbu letrozolom. Štúdia preukázala pozitívne výsledky v zmysle potvrdenia zmiernenia muskuloskeletálnych symptómov a zlepšenia kvality života pacientok. Skúmaná 6-mesačná liečba vitamínom D₃ v dávke 30 000 jednotiek týždenne bola bezpečná. Zaujímavou klinickou štúdiou bola skupinovo-randomizovaná štúdiačasnej paliatívnej starostlivosti u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením, ktorá potvrdila, že včasné odoslanie pacienta do ambulantnej paliatívnej starostlivosti zlepšuje spokojnosť so starostlivosťou a pomáha aj predchádzať poklesu kvality života spojeného s progredujúcim ochorením. Autori však uviedli, že je potrebné uskutočniť ďalšie štúdie, aby sa presnejšie identifikoval a riešil problém v súčasnosti existujúcej neochoty včasného odosielania indikovaných pacientov do ambulancie paliatívnej starostlivosti. Klinická štúdia ZOOM bola prospektívnou randomizovanou klinickou štúdiou, ktorá porovnávala štvrtročný verzus mesačné podávanie kyseliny zolendronovej (ZA) u pacientok s karcinómom prsníka po roku štandardnej mesačnej liečby ZA. V štúdii bol naplnený primárny cieľ, ktorým bola non-inferiorita dlhšieho, štvrtročného dávkovacieho intervalu z hľadiska kostnej morbidity s obdobným bezpečnostným profilom. Poslednou prezentovanou štúdiou v sekcii venujúcej sa starostlivosti o prežívajúcich pacientov bola klinická štúdia NCCTG N07C2, ktorá skúmala účinky amerického ženšenu z Wisconsinu v zmysle zlepšenia slabosti indukovanej nádorovým ochorením. V tejto klinickej štúdii bolo potvrdené, že Wisconsinký ženšen je účinný pri slabosti spojenej s onkologickým ochorením, ktorá sa vyskytuje pomerne často a je opisovaná až u 90 % onkologických pacientov. Efekt bol výraznejší a včasnejší u pacientov, ktorí dostávali liečbu na onkologické ochorenie, pričom toxicita bola manažovateľná.

Popoludňajší program konferencie Best of ASCO® Slovakia bol otvorený blokom urogenitálnych a gynekologických malignít, ktorý bol koordinovaný doc. MUDr. Jozefom Mardiakom, CSc., z NOÚ, Bratislava a prim. MUDr. Tiborom Packaňom, PhD., z VOÚ, Košice. Doc. MUDr. Michal Mego, PhD., z NOÚ, Bratislava prezentoval 5 prác z oblasti urogenitálnych malignít. Klinická štúdia fázy III TIVO-1 porovnávala dva inhibítory VEGFR (receptor pre vaskulárny endotelálny rastový faktor) sorafenib

a tivozanib v 1. liečebnej línii metastatického karcinómu obličky preukázala superioritu tivozanibu pre primárny cieľ, ktorým bolo PFS. V ramene s tivozanibom bolo u pacientov pozorovaných menej nežiaducich účinkov a menej prerušení liečby z dôvodu toxicity v porovnaní s liečebným ramenom so sorafenibom. Ďalšou prezentovanou prácou bola klinická štúdia fázy III SWOG 93-46 (INT-0162), ktorej cieľom bolo preukázať non-inferioritu intermitentnej verzus kontinuálnej kompletnej androgénnej blokady (MAB) u pacientov s hormón-senzitívnym metastatickým karcinómom prostaty. Klinická štúdia bola negatívna a non-inferiorita pre intermitentnú MAB preukázaná nebola. Kontinuálna blokáda sa zdá superiorna, čo bolo v štúdii preukázané na hladine štatistickej signifikancie v prípade pacientov s minimálnou chorobou, ale išlo o podskupinovú analýzu a tieto výsledky je potrebné ďalej verifikovať. Klinická štúdia fázy III AFFIRM skúmala účinnosť a bezpečnosť liečby enzalutamidom (MDV3100), ktorý pôsobí na signálnej dráhe androgénneho receptora u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty, u ktorých zlyhala liečba docetaxelom a liečba bola porovnávaná s placebom. Primárny cieľ, ktorým bolo OS, bolo naplnené a medián OS bol predĺžený z 13,6 mesiaca pre placebo na 18,4 mesiaca pre enzalutamid na hladine štatistickej signifikancie. Preukázalo sa, že androgénny receptor môže byť stále validným liečebným cieľom aj v prípade progresie metastatického karcinómu prostaty počas liečby chemoterapiou. Obdobne pozitívnu bola interim analýza klinickej štúdie COU-AA-302 s použitím arbirateron-acetátu (AA) s prednizónom verzus placebo plus prednizón u pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou progresiou metastatického karcinómu prostaty, ktorí však neboli predliečení chemoterapiou, pričom v ramene s AA bolo zlepšené PFS aj OS. Počas konferencie bola diskutovaná vhodnosť použitia liečebného ramena s placebom, čo v prípade prezentovanej klinickej štúdie bolo umožnené zaradením pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou progresiou ochorenia, a aj tým, že pacienti v kontrolnom ramene dostávali spolu s placebom prednizón. Ďalšou prezentovanou prácou bola aktualizovaná analýza dvojito zaslepenej randomizovanej medzinárodnej štúdie ALSYMPCA s rádiom-223 chloridom v porovnaní s placebom u pacientov s kastráciou-rezistentným karcinómom prostaty s metastázami v skelete. V štúdii bolo preukázané štatisticky signifikantné predĺženie celkového prežívania o 3,6 mesiaca, čo bol primárny cieľ štúdie, ako aj čas do prvej skeletálnej udalosti, ktorý bol predĺžený o 5,5 mesiaca. V druhej sekcii prvého popoludňajšieho bloku prezentoval Seamus O'Reilly, MD, PhD., z Univerzitných nemocníc Cork-

Mercy-SIVictoria v Írsku štyri vybrané práce z oblasti gynekologických malignít. Prvou prezentovanou štúdiou bola randomizovaná klinická štúdia fázy III, JGOG 3016 porovnávajúca konvenčný a dávko-denzný paklitaxel (ddPTX) s karboplatinou (CBDCA) u pacientok s pokročilým epiteliálnym karcinómom ovárií, Falopovej tuby alebo s primárnym peritoneálnym karcinómom. V ramene s dd PTX bolo preukázané štatisticky signifikantné zlepšenie PFS aj OS. Na základe subanalýzy podľa histologických subtypov nebol preukázaný dostatočný liečebný efekt ani v jednom zo sledovaných režimov v mucinóznom a svetlobunkovom histologickom podtype ovariálneho karcinómu. Zdá sa, že dávko-denzný režim by mohol mať svoje miesto hlavne pri serózných a suboptimálne debalkovaných nádoroch. Ďalšou prezentovanou prácou bola randomizovaná klinická štúdia fázy III s udržiavacou liečbou erlotinibom verus placebo u pacientok bez známkov progresie ochorenia po 1. línii liečby na báze platiny pre epiteliálny ovariálny karcinóm, primárny peritoneálny karcinóm alebo karcinóm Falopovej tuby v I. štádiu s vysokým rizikom alebo v štádiách II-IV. Táto klinická štúdia bola negatívna pre primárny sledovaný cieľ účinnosti, ktorým bolo PFS, a negatívna bola štúdia aj pre OS v zmysle preukázania superiority použitia udržiavacieho erlotinibu. V ramene s erlotinibom až 25 % pacientok prerušilo liečbu z dôvodu toxicity a nebola identifikovaná žiadna podskupina pacientok, u ktorej by bol prítomný efekt udržiavacieho erlotinibu. Klinická štúdia AURELIA bola randomizovanou klinickou štúdiou fázy III skúmajúca efekt bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou pri platina-rezistentnom rekurentnom ovariálnom karcinóme. Prídaním bevacizumabu k chemoterapii bolo preukázané zlepšenie PFS na hladine štatistickej signifikancie, čo bol primárny cieľ štúdie, pričom na základe týchto výsledkov je vhodné zvážiť prídanie bevacizumabu k chemoterapii u pacientok s platina-rezistentným refraktérnym karcinómom ovárií. Poslednou prezentovanou štúdiou v sekcii gynekologických malignít bola randomizovaná klinická štúdia fázy III, JCOG 0505, v ktorej bol porovnávaný liečebný režim PTX plus CBDCA (TC) verus PTX plus cisplatina (TP) u pacientok s perzistentným alebo rekurentným cervikálnym karcinómom v klinickom štádiu IVB. Cieľom štúdie bolo preukázať non-inferioritu režimu TC oproti TP pre OS, pričom v celej sledovanej skupine pacientok bol primárny cieľ štúdie naplnený. V podskupinovej analýze pacientok bez predchádzajúcej liečby platinou bola preukázaná superiorita pre režim s cisplatinou (TP) oproti režimu s CBDCA (TC).

V predposlednom bloku prednášok konferencie Best of ASCO® Slovakia boli prezentované práce

MUDr. Seamus O'Reilly, PhD., odpovedá na otázky v rámci diskusie, sústredenie vidieť aj na ďalších prísediach, doc. MUDr. Jozefovi Mardíakovi, CSc., MUDr. Tiborovi Packaňovi, PhD., a doc. Michalovi Megovi, PhD.



z oblasti liečby nádorov mozgu a nádorov hlavy a krku, ktoré prezentoval prim. MUDr. Richard Hrubý, PhD., z FNsP Žilina a práce z oblasti liečby maligného melanómu a sarkómov, ktoré prezentovala MUDr. Zuzana Hlavatá, PhD., z NOÚ, Bratislava. Blok prednášok koordinoval doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., z VOÚ, Košice a prim. MUDr. Dagmar Sorkovská z OÚSA, Bratislava. V obidvoch sekciiach bolo prezentovaných šesť prác. Dlhodobé sledovanie randomizovanej klinickej štúdie fázy III (EORTC 26951) s použitím adjuvantnej chemoterapie PCV (prokarbazín, CCNU = lomustín, vinkristín) po rádioterapii v porovnaní so samotnou rádioterapiou pri anaplastickom oligodendroglióme preukázalo, že adjuvantný režim PCV zlepšuje PFS aj OS a najväčší benefit z hľadiska OS majú pacienti s prítomnou ko-deléciou 1p/19q, čo bolo tiež potvrdené v klinickej štúdií RTOG9402. Klinická štúdia DeCIDE skúmala použitie 2 cyklov indukčnej chemoterapie DCF (docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil) v prípade chemorádioterapie na báze docetaxelu u pacientov s nádormi hlavy a krku. Štúdia bola pre svoj primárny cieľ, ktorým bolo OS, negatívna. Bolo však pozorované, že indukčná chemoterapia zlepšila kumulatívnu incidenciu distantnej recidívy ochorenia, čo bol jeden zo sekundárnych cieľov štúdie. Ďalšou prezentovanou štúdiou, ktorá mala obdobný dizajn ako DeCIDE, bola klinická štúdia fázy III, PARADIGM. Skúmaným ramenom bola indukčná chemoterapia s DCF nasledovaná chemorádioterapiou a kontrolným ramenom bola chemorádioterapia. Primárnym cieľom bolo trojročné celkové prežítvanie. Táto štúdia bola ukončená predčasne, a tak je

interpretácia výsledkov limitovaná, ale z hľadiska možného limitovaného hodnotenia nebolo preukázané zlepšenie OS, pričom autori konštatovali, že v ramene s chemorádioterapiou boli pozorované prekvapivo výborné výsledky pre OS. V štúdií však nebola uskutočnená stratifikácia pacientov na základe HPV stavu. Ďalšou prezentovanou klinickou štúdiou bola štúdia CONCERT-1, ktorá skúmala, či prídanie panitumumabu k chemorádioterapii u pacientov s neresekabilným, lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku môže zlepšiť lokoregionálnu kontrolu ochorenia. V štúdií nebol preukázaný benefit prídania panitumumabu v sledovaných parametroch účinnosti liečby, no vo všeobecnosti bolo v liečebnom ramene s panitumumabom pozorované zhoršené OS. Ako autori uviedli, na zhoršených výsledkoch OS v ramene s panitumumabom sa mohla podieľať nižšia dávka cisplatiny, ale aj častejšie prerušenia rádioterapie z dôvodu zvýšenej toxicity. Poslednou zaujímavou prezentovanou klinickou štúdiou v sekcii nádorov mozgu a nádorov hlavy a krku bola dvojito-zaslepená, placebo-kontrolovaná klinická štúdia fázy III, EXAM s použitím kabozantinibu (XL184) v liečbe medulárneho karcinómu štítnej žľazy (MCT) v prípade zaznamenatej progresie ochorenia podľa RECIST kritérií. Kabozantinib je účinný inhibitor MET, VEGFR2 a RET, pričom klinická účinnosť bola pozorovaná pri jeho použití pri MCT v klinickej štúdií fázy I. V štúdií bolo zaradených 330 pacientov a potvrdené bolo štatisticky signifikantné predĺženie PFS, čo bol primárny cieľ štúdie zo 4 mesiacov na 11,2 mesiaca. Po skončení prezentácie prác z oblasti

nádorov mozgu a nádorov hlavy a krku nasledovala sekcia venovaná malígnemu melanómu a sarkómom. Prvou prezentovanou štúdiou bola klinická štúdia fázy III BREAK-3, ktorá porovnávala B-RAF inhibítor dabrafenib s DTIC (dakarbazinom) u pacientov s neresekabilným alebo metastatickým malígnym melanómom štádia III/IV s prítomnou mutáciou B-RAF^{V600E} v 1. liečebnej línii, pričom bolo povolené tzv. prekríženie ramien, čiže „cross-over“. Prežívanie bez progresie bolo štatisticky signifikantne dlhšie v ramene s dabrafenibom (6,7 verus 2,9 mesiaca). Toxicita pri dabrafenibe bola spojená okrem kožnej toxicity v zmysle hyperkeratózy, hlavne s artralgiami, únavou, horúčkami, bolesťami hlavy a asténiou. Klinická štúdia fázy II, BREAK-MB skúmala účinnosť dabrafenibu (GSK2118436) u pacientov s malígnym melanómom s metastatickým postihnutím mozgu a prítomnou mutáciou B-RAF^{V600E/K}, pričom primárnym cieľom bola intrakraniálna odpoveď na liečbu. Liečebná odpoveď bola pozorovaná u pacientov s predchádzajúcou CNS liečbou aj bez nej, pričom celkové liečebné odpovede u pacientov bez predchádzajúcej CNS liečby boli pozorované v 39 % a v prípade predchádzajúcej CNS liečby v 31 %. Liečba bola bezpečná a dobre tolerovaná. Zaujímavé výsledky boli preukázané v klinickej štúdii fázy III, METRIC s MEK1/2-inhibítormi trametinibom, v ktorej boli pacienti s pokročilým alebo metastatickým malígnym melanómom s prítomnou mutáciou B-RAF^{V600E/K} liečení chemoterapiou alebo trametinibom. V štúdii bol preukázaný štatisticky signifikantne dlhší medián času do progresie, ktorý bol primárnym cieľom štúdie v ramene s trametinibom (4,8 verus 1,4 mesiaca), a aj napriek povolenému „crossoveru“, ku ktorému došlo približne u 50 % pacientov liečených chemoterapiou, bolo v ramene s trametinibom takisto štatisticky signifikantne dlhšie OS. Poznaním krokov, ktoré sa uplatňujú v rámci imunitnej reakcie sprostredkovej cytotoxickými T-lymfocyty, bola vyvinutá pomerne úspešná liečba zasahujúca do procesu aktivácie cytotoxických T-lymfocytov na základe inhibície brzdy tohto aktivačného procesu, ktorými je receptor CTLA-4 na cytotoxických T-lymfocytoch. Druhou brzdou, ktorá existuje v rámci cytotoxikkej imunitnej reakcie, je interakcia cytotoxického T-lymfocytu s nádorovou bunkou. Tu je brzdou tohto procesu interakcia medzi receptorom PD-1 na cytotoxickom T-lymfocyte a PD-L1, čo je ligand pre PD-1, ktorý exprimuje nádorová bunka. Existujú údaje, ktoré potvrdzujú, že expresia PD-L1 na nádorových bunkách má signifikantný prognostický význam. Klinická štúdia skúmajúca účinnosť a bezpečnosť plne humánnej IgG4 anti-PD-1 protilátky MDX-1106 (BMS-936558) u pacientov s metastatickým malígnym melanómom preukázala pomerne vysoké percento klinických odpovedí (28 %), pričom mnohé z nich trvajú viac ako 12 mesiacov. Autoimúna toxicita anti-PD1 liečby je podobná toxicite počas liečby ipilimumabom, ale v porovnaní s ipilimumabom boli pozorované závažné hnačky, hypofyzitída a hepatitída pri anti-PD1 liečbe v nižšej frekvencii. Plánované sú ďalšie klinické štúdie s BMS-936558. Predposlednou prezentovanou štúdiou v sekcii liečby malígneho melanómu a sarkómov bola klinická štúdia fázy III porovnávajúca vysokodávkovaný interferón alfa-2b (INFalfa-2b) oproti režimu kombinovanej imunochemoterapie (cisplatina, vinblastín, DTIC, interleukín-2) u pacientov s vysokorizikovým malígnym melanómom, SWOG S0008. V ramene s kombinovanou imunochemoterapiou bolo preukázané štatisticky signifikantne lepšie bezrelapsové prežívanie, nie však OS, a tak skúmaný liečebný režim imunochemoterapie v súčasnosti nennahrádza režim s vysokodávkovaným INFalfa-2b, ktorý je v súčasnosti považovaný za štandardnú adjuvanciu u vysokorizikových pacientov s malígnym melanómom štádia III. Liečebný režim s imunochemoterapiou bol v prezentovanej štúdii spojený so signifikantne vyšším výskytom toxicity stupňa III a IV oproti INFalfa-2b. Zaujímavou bola randomizovaná klinická štúdia fázy III GIRD s použitím regorafenibu verus placebo u pacientov s progresiou metastatického a/alebo neresekovateľného gastrointestinálneho stromálneho tumoru (GIST) po predchádzajúcej liečbe zahŕňajúcej minimálne imatinib a sunitinib. V štúdii bolo preukázané štatisticky signifikantné zlepšenie PFS, čo bol primárny cieľ štúdie.

Posledný blok prednášok bol venovaný gastrointestinálnym malignitám a koordinovaný bol prim. MUDr. Tomášom Šálekom z NOÚ, Bratislava a prim. MUDr. Jozefom Chovancom z POKO Bardejov. Prvá sekcia prednášok bola venovaná nekolorektálnym gastrointestinálnym malignitám a štyri najlepšie vybrané práce boli prezentované MUDr. Máriou Vargovčíkovou z VOÚ, Košice. Prvou prezentovanou prácou bola randomizovaná klinická štúdia fázy II-III porovnávajúca definitívnu chemorádioterapiu s režimom FOLFOX alebo cisplatinou plus 5-fluorouracil u pacientov s neresekabilným karcinómom pažeráka. Primárnym cieľom štúdie bolo PFS, pričom nebolo preukázané zlepšenie PFS v ramene s režimom FOLFOX a obdobné výsledky účinnosti boli dosiahnuté pre OS. Toxicita v oboch ramenách bola očakávané odlišná. V režime s režimom FOLFOX mali pacienti častejšie prítomnú periférnu neurotoxicitu, ale menej toxických a náhlych úmrtí, ako aj menší výskyt mukozitíd, alopecie a renálnej toxicity. Záverom tak autori uviedli, že konkomitantná chemorádioterapia s režimom FOLFOX je

bezpečnejšou novou možnosťou, najmä v prípade pacientov, u ktorých je použitie cisplatiny kontraindikované. Druhou prezentovanou štúdiou bola štúdia REAL3 skúmajúca prídanie panitumumabu k režimu EOX (epirubicín, oxaliplatina, kapecitabín) u pacientov s inoperabilným, lokálne pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom alebo nediferencovaným karcinómom pažeráka, gastroezofageálnej junkcie a žalúdka. Primárnym cieľom štúdie bolo OS, pričom superiorita prídania panitumumabu preukázaná nebola, naopak, pozorované boli zhoršené výsledky pre OS, čo by mohlo byť, ako autori uviedli, dané nižšími použitými dávkami oxaliplatiny a kapecitabínu v ramene s panitumumabom. Ďalšou prezentovanou štúdiou bola štúdia ACT II zaoberajúca sa skúmaním optimálneho času na zistenie prítomnosti kompletnej remisie (KR) u pacientov so skvamocelulárnym karcinómom anu liečených chemorádioterapiou s mitomycínom alebo cisplatinou s alebo bez udržiavacej liečby cisplatinou plus 5-fluorouracil. Autori zistili, že výborné výsledky v hodnotení KR boli prítomné po 6 mesiacoch, a preto autori záverom odporúčajú kontrolné vyšetrenia na hodnotenie liečebnej odpovede chemorádioterapie po 26 týždňoch liečby. Poslednou prezentovanou štúdiou bola randomizovaná klinická štúdia fázy II sledujúca efekt použitia krému na báze ury na profylaxiu syndrómu ruky a nohy (HFSR) počas liečby pacientov s hepatocelulárnym karcinómom sorafenibom. Štúdia bola uskutočnená v 64 centrách Číny a autori štúdie dokázali, že profylaktické použitie krému na báze ury znižuje výskyt a závažnosť HFSR, oddaluje čas do prvého výskytu HFSR a zmierňuje príznaky HFSR ovplyvňujúcich kvalitu života pacientov. Posledná sekcia celej konferencie Best of ASCO® Slovakia 2012 bola venovaná kolorektálnym gastrointestinálnym malignitám a šesť vybraných prác prezentovala MUDr. Vanda Ušáková, PhD., z OÚSA, Bratislava. Prvou prezentovanou prácou boli výsledky randomizovanej klinickej štúdie fázy III s použitím FOLFIRI +/- Alibercept u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mKRK) po zlyhaní oxaliplatiny. Alibercept je fúzny proteín kľúčových domén humánnych receptorov VEGF 1 a 2 s ľudskou IgG Fc, ktorý blokuje všetky ľudské izoformy VEGF-A, VEGF-B a placentárny rastový faktor. Primárnym cieľom štúdie bolo OS, pričom štúdia bola pre OS aj PFS pozitívna v prospech ramena s aliberceptom a pri sledovaní pacientov v rámci tejto štúdie sa nezдалo, že by predchádzajúce podanie bevacizumabu ovplyvňovalo bezpečnostný profil aliberceptu. Druhá prezentovaná práca bola klinická štúdia fázy III DREAM skúmajúca použitie bevacizumabu +/- erlotinib ako udržiavaciu liečbu u pacientov s mKRK po liečbe 1. líniou chemoterapie. V primárnom cieľi,

www.solen.sk | 2012; 7(6) | Onkológia

ktorým bolo PFS, bolo preukázané štatisticky signifikantné predĺženie PFS z 9,23 mesiaca pre samotný bevacizumab na 10,22 mesiaca pre kombináciu bevacizumab a erlotinib, pričom kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná, ale vo vyššej frekvencii sa vyskytovali hnačky a kožná toxicita. V súčasnosti pokračujú analýzy pre OS. V klinickej štúdii fázy III TML bol zisťovaný benefit pokračovania podávania bevacizumabu po prvej progresii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. Išlo o prvú prospektívnu štúdiu sledujúcu otázku pokračujúcej liečby bevacizumabom po prvej progresii, pričom preukázané bolo predĺženie OS (11,2 verus 9,8 mesiaca) aj PFS na hladine štatistickej signifikancie s prijateľným bezpečnostným profilom. V dvojito-zaslepenej, placebo kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdii fázy III CORRECT bol porovnávaný multikinázový inhibítor regorafenib, ktorý má obdobné liečebné ciele ako sorafenib, s placebo u pacientov s mKRK v 3. liečebnej línii, teda u pacientov, ktorým často už v podstate nemáme možnosť ponúknuť zmysluplnú liečbu. Klinická štúdia bola vo svojom primárnom celi OS pozitívna v prospech regorafenibu, pričom bolo zaznamenané štatisticky signifikantné predĺženie celkového prežívania z 5 na 6,4 mesiaca. Medián PFS bol predĺžený v ramene s regorafenibom z 1,7 na 1,9 mesiaca, čo bolo takisto štatisticky signifikantné. Dôležitý v rámci tejto klinickej štúdie

bol aj fakt, že kontrola ochorenia bola pozorovaná u 41 % pacientov v ramene s regorafenibom, avšak iba u 14,9 % pacientov v ramene s placebo. Najčastejšie nežiaduce účinky stupňa 3 spojené s liečbou regorafenibom boli syndróm ruka-noha, hnačky, hyperbilirubinémia a hypertenzia. Predposlednou prezentovanou štúdiou bola randomizovaná, dvojito-zaslepená klinická štúdia fázy III X-PECT s liečebnou kombináciou kapecitabín plus perifosín (P-CAP) alebo kapecitabín plus placebo (CAP) u pacientov s refraktérnym mKRK. Perifosín je proteazómový inhibítor, pričom *in-vitro* bol preukázaný účinok zvýšenia protinádorového účinku 5-fluorouracilu. Primárnym cieľom štúdie bolo OS, ktorého zlepšenie pre pridanie perifosínu ku kapecitabínu sa však napriek sľubným údajom z klinickej štúdie fázy II v tejto štúdii fázy III nepotvrdilo. V súčasnosti prebiehajú štúdie biomarkerov s cieľom zistiť prínos pre určitú podskupinu pacientov. Poslednou prezentovanou štúdiou bola klinická štúdia fázy III EORTC 40983 sledujúca perioperačnú liečbu režimom FOLFOX4 u pacientov s KRK s metastatickým postihnutím pečene, pričom cieľom štúdie bolo demonštrovať v primárnom celi štúdie, ktorým bolo PFS, že chemoterapia kombinovaná s chirurgickou liečbou má vyššiu liečebnú účinnosť ako samotná chirurgická liečba. V klinickej štúdii bolo preukázané, že trojročné PFS bolo zvýšené z 28,1 na 35,4 % na hladine štatistickej signifikancie,

pričom liečba bola bezpečná. V tejto štúdii nebolo dokázané zlepšenie OS, ale pre takúto otázku štúdia nemala dostatočnú výpovednú hodnotu.

Prezentácie najlepších prác z výročnej konferencie ASCO 2012 tak ako počas minulých ročníkov už tradične umožnili prediskutovať vybrané práce aj v kontexte našich možností na Slovensku. Bohaté diskusie boli veľmi pozitívne hodnotené a boli dôkazom toho, že vybrané práce boli skutočne zaujímavé a v našich podmienkach relevantné.

Podakovanie patrí okrem organizátorom, prednášajúcim, predsedajúcim, účastníkom podujatia aj sponzorom podujatia, bez ktorých pomoci by nebolo možné konferenciu Best of ASCO na Slovensku zorganizovať.

MUDr. Mária Rečková
 POKO Poprad
 Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
 maryrecka@gmail.com

