

# Správa z Best of ASCO® Slovakia 2016

**MUDr. Mária Rečková**

POKO Poprad

Dňa 1. júla 2016 sa v Bratislave už po ôsmykrát uskutočnila licencovaná konferencia Americkéj spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) „Best of ASCO® konferencia Slovenskej onkologickej spoločnosti“. Odborným garantom a organizátorom podujatia bola tak ako po minulé roky Slovenská onkologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti. Najlepšie práce, ktoré boli prezentované na výročnej konferencii ASCO v americkom Chicagu od 3. do 7. júna 2016, boli vybrané komisiou ASCO a okrem Slovenska boli v rámci licencovaných podujatí prezentované v ďalších 27 krajinách sveta.

Konferencia bola rozdelená do piatich sekcií prednášok, z ktorých každá pozostávala z dvoch blokov prednášok. Prvá sekcia sa týkala malígnych ochorení gastrointestinálneho traktu a ďalšie sekcie sa venovali nádorom hlavy a krku, malígnemu melanómu, nádorom pľúc, starostlivosti o onkologických pacientov a kvalite života po onkologickej liečbe, genitourinárnym a gynekologickým nádorom a nádorom prsníka. Vybrané práce prezentovali a diskutovali 14 odborníci zo Slovenska. Na konferencii sa zúčastnilo 89 účastníkov. Podujatie otvoril prezident Slovenskej onkologickej spoločnosti prim. MUDr. Tomáš Šálek.

Prvú sekciu prednášok týkajúcu sa gastrointestinálnych nádorov, ktorá bola rozdelená do dvoch blokov, koordinoval MUDr. Tomáš Šálek z Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave. Prvý blok prednášok, ktoré prezentoval MUDr. Juraj Detvay, PhD., z Fakultnej nemocnice v Nitre, bol venovaný kolorektálnemu karcinómu. Prezentovaných bolo 5 prác (abstrakty 3503, 3504, 3507, 3511 a 3512), pričom najviac diskutovanou prácou bola retrospektívna reanalýza štúdie Alliance, ktorá preukázala, že lokalizácia primárneho kolorektálneho karcinómu (KRK) má vplyv na celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez progresie (PFS), pričom pri pravostrannej primárnej lokalizácii bolo preukázané kratšie OS aj PFS. V prípade nemutovaného stavu KRAS bolo OS aj PFS dlhšie v prípade, ak bol v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii pri nádoroch lokalizovaných na ľavej strane použitý cetuximab a v prípade nádorov lokalizovaných na pravej strane bevacizumab. Klinicky dôležitou prácou bolo sledovanie korelácie prítomnosti cirkulujúcej nádorovej DNA a rekurencie ochorenia u pacientov s KRK v II. štádiu ochorenia po chirurgickej liečbe, čo by mohlo mať význam pri rozhodovaní pre adjuvantnú terapiu v tejto skupine pacientov. Zaujímavé boli aj ďalšie prezentované práce, štúdia UNICANCER GI s použitím režimu FOLFIRINOX u pacientov s KRK a pečenevými metastázami a štúdia CREST, ktorá skúmala použitie stentov pri KRK s obštrukciou. Dosať po prvýkrát bola uskutočnená prospektívna klinická štúdia fázy II pri zriedkavom refraktérnom metastatickom skvamocelulárnom karcinóme anu, pričom účinnosť a bezpečnosť bola preukázaná v prípade liečby s nivolumabom. Druhý blok prednášok, ktorý prezentoval MUDr. Tomáš Šálek, bol venovaný nekolorektálnym malignitám. Vybraných bolo 5 abstraktov (LBA4001, 4000, 4003, 4005, LBA4006). V liečbe karcinómu žalúdka boli prezentované výsledky štúdie FAST a CRITICS. Claudin 18.2 (CLDN 18.2) je junkčný proteín exprimovaný viacerými nádormi vrátane karcinómu žalúdka a gastroezofageálnej junkcie. V randomizovanej klinickej štúdii fázy II FAST bola sledovaná účinnosť a bezpečnosť pridania chimérickej monoklonovej protilátky namierenej proti CLDN 18.2 pozitívnym bunkám k režimu EOX (epirubicín, oxaliplatina, kapecitabín) u pacientov s nádorom žalúdka. V štúdii bolo preukázané zlepšenie PFS aj OS v prípade kombinovanej liečby pri manažovateľnej toxicite. V ďalšej prezentovanej štúdii fázy III CRITICS bola porovnávaná adjuvantná chemorádioterapia a chemoterapia u pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii a operácii pre karcinóm žalúdka, pričom nebol zistený významný rozdiel v OS pri porovnaní týchto dvoch adjuvantných liečebných modalít. Dôležitou prácou bola štúdia fázy III ESPAC-4, ktorá preukázala, že kombinovaná liečba kapecitabínu s gemcitabínom zlepšuje OS v porovnaní so samotným gemcitabínom v adjuvantnej liečbe adenokarcinómu pankreasu. Tento liečebný režim možno považovať v súčasnosti za nový štandard v tejto skupine pacientov, je však potrebné zohľadniť, že kombinovaná liečba má vyššiu toxicitu. Naopak, v štúdii fázy III Alliance pridanie doxorubicínu k sorafenibu nepreukázalo zlepšenie OS v porovnaní so samotným sorafenibom u pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom a toxicita bola v kombinovanom režime vyššia.

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(4): 244–246

A nakoniec v štúdii fázy III NETTER-1 u pacientov s „midgut“ neuroendokrinnými nádormi a progresiou ochorenia na prvolíniovej liečbe somatostatínovým analógom bol <sup>177</sup>Lu-dotatát účinnejší v porovnaní s oktreotidom pri priaznivom bezpečnostnom profile.

Druhú sekciu prednášok, ktoré boli venované nádorom hlavy a krku a malígnemu melanómu, koordinoval MUDr. Juraj Beniák z POKO Poprad. Výsledky vybraných 5 abstraktov (LBA2, 6000, 6007, 6009, 6011) týkajúcich sa témy nádorov hlavy a krku prezentoval MUDr. Pavol Dubinský, PhD., z Východoslovenského onkologického ústavu (VOÚ), Košice. Pridanie temozolomidu k rádioterapii v režime 40 Gy/15/3 týždne v porovnaní so samotnou rádioterapiou u pacientov, ktorí majú 65 a viac rokov a majú novodiagnostikovaný multiformný glioblastóm, viedlo k významnému zlepšeniu PFS a OS. Pozitívnu štúdiu bola aj štúdia fázy III GEM20110714 porovnávajúca 1. líniový režim GP (gemcitabín, cisplatina) a FP (5-fluorouracil, cisplatina) u pacientov s metastatickým nazofaryngeálnym karcinómom, pričom v štúdii bolo preukázané významné zlepšenie PFS v prípade režimu GP pri porovnateľnej toxicite. Negatívnu štúdiu v primárnych sledovaných cieľoch bola štúdia fázy III GORTEC 2007-02, v ktorej bola sledovaná účinnosť pridania indukčnej liečby TPF (docetaxel, platina, 5-fluorouracil) pred rádioterapiou kombinovanou s cetuximabom v porovnaní so samotnou chemorádioterapiou. Výsledky účinnosti a bezpečnosti tzv. imunitných „check-point“ inhibítorov boli prezentované v dvoch pozitívnych štúdiách CheckMate 141 a KENOTE-055. V štúdii CheckMate141 bolo prvýkrát preukázané štatisticky zlepšené OS u pacientov s nádormi hlavy a krku s progresiou ochorenia po predchádzajúcej liečbe na báze platiny u nivolumabu pri porovnaní so štandardne používanou systémovou liečbou (metotrexát, docetaxel alebo cetuximab), ktorá bola ponechaná na výber investigátorov. Nežiaduce účinky boli nižšie v ramene s nivolumabom. Účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu bola skúmaná v štúdii fázy II KEYNOTE-055 u pacientov s nádormi hlavy a krku a progresiou ochorenia po predchádzajúcej liečbe na báze platiny a cetuximabu. V sledovanej skupine pa-

cientov, ktorá bola už významne predliečená, celkové prežívanie dosiahlo až 8 mesiacov, pri manažovateľnej toxicite, čo sú veľmi povzbudivé výsledky. V ďalšom bloku prednášok bolo vybratých 5 abstraktov (9502, 9503, 9504, 9505, 9506) týkajúcich sa liečby pacientov s malígnym melanómom (MM), ktoré prezentoval MUDr. Róbert Godál z NOÚ, Bratislava. V prvej prezentovanej štúdii KEYNOTE-001 bola preukázaná účinnosť pembrolizumabu (pembro) u pacientov s pokročilým MM. Trojročné OS bolo 40 % v celej skupine a 46 % u nepredliečených pacientov a liečebné odpovede boli dlhodobé, čo sú vynikajúce výsledky. Aktualizované výsledky klinickej štúdie fázy III CheckMate 067 preukázali zlepšené PFS a celkové liečebné odpovede (ORR) pri kombinácii nivolumabu (nivo) s ipilimumabom (ipi) a monoterapie nivo pri porovnaní so samotným ipi a numericky vyššie PFS a ORR boli v prípade kombinovanej liečby pri porovnaní so samotným nivo pri nepredliečenom pokročilom MM. Účinnosť a bezpečnosť kombinácie pembro s ipi bola preukázaná v klinickej štúdii KEYNOTE-029. Finálna analýza OS štúdie KEYNOTE-006, v ktorej bol porovnávaný pembro a ipi pri pokročilom MM, preukázala dlhšie OS a priaznivejší bezpečnostný profil v ramene s pembro. Poslednou prezentovanou prácou boli aktualizované výsledky štúdie fázy III, COMBI-d, v ktorej bolo u pacientov s pokročilým B-RAF V600E/K mutovaným MM potvrdené zlepšené OS a PFS v prípade dabrafenibu s trametinibom oproti samotnému dabrafenibu. Vysoký stupeň mutácií bol sprevádzaný s dlhším OS a strata CDKN2A bola sprevádzaná s kratším OS aj PFS.

Tretia sekcia prednášok, ktorú koordinoval MUDr. Peter Kasan z Univerzitnej nemocnice Ružinov v Bratislave, bola venovaná starostlivosti o onkologických pacientov a kvalite života po onkologickej liečbe a nádorom pľúc. Prvý blok prednášok venovaný starostlivosti o onkologických pacientov a kvalite života po onkologickej liečbe prezentovala MUDr. Andrea Škripeková z NOÚ, Bratislava. Vybratých bolo 5 abstraktov (10000, 10001, 10003, 10006, 10019). Dve práce sa týkali neurotoxicity onkologickej liečby, pričom v prvej práci bol sledovaný vzťah existujúcich komorbidít a rizika rozvoja chemoterapiou-indukovanej periférnej neuropatie (CIPN) u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí boli liečení v štúdiách SWOG. Okrem známeho vzťahu medzi stupňom rozvoja CIPN a použitou neurotoxickou liečbou bolo preukázané zvýšené riziko rozvoja CIPN v prípade vyššieho veku a prítomnosti diabetu mellitu a nižšie riziko v prípade liečeného autoimunitného ochorenia. V druhej práci bolo po-

tvrdené zníženie CIPN v prípade cvičenia a efekt bol výraznejší u starších pacientov. Jedna práca bola venovaná antiemetickej liečbe v prípade vysokoemetogénnej chemoterapie, pričom trojdňové podávanie dexametazonu (DXM) v rámci antiemetickej profylaxie nebolo účinnejšie ako len prvý deň podaný DXM. Práca skúmajúca význam načasovania začlenenia paliatívnej onkologickej starostlivosti v prípade pacientov s pokročilým onkologickým ochorením potvrdila, že včasné začlenenie odbornej paliatívnej starostlivosti zlepšilo kvalitu života v sledovanej skupine pacientov. Zaujímavou prácou bola práca, ktorá preukázala, že použitie špecifických formulárov, ktoré vypĺňali lekári starajúci sa o pacientov na konci života, prispelo k zlepšeniu kvality života v tejto skupine pacientov. Blok prednášok, ktoré sa týkajú nádorov pľúc, patrí už tradične k blokom s najväčším počtom vybratých prác a aj tento rok bolo vybratých až 8 abstraktov (108, 8504, LBA8505, 8500, 8507, 9004, 9008, 9012). Práca prezentoval doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc., zo Špecializovanej nemocnice sv. Svorada v Nitre. V prvej práci bolo prezentované použitie konsolidačnej lokálnej liečby, ktorá v prípade oligometastatickej choroby nemalobunkového nádoru pľúc (NSCLC) zlepšila PFS u pacientov, u ktorých nebola prítomná progresia ochorenia na prvolíniovej liečbe. Ďalej bola prezentovaná účinnosť a bezpečnosť vandetabínu u pacientov s RET-mutovaným NSCLC a crizotinibu v prípade prítomnej mutácie v exóne 14 génu *MET*. V štúdii J-ALEX bol porovnávaný alectinib a crizotinib u nepredliečených pacientov s *ALK* pozitívnym NSCLC, pričom superiorita bola potvrdená v prípade liečby alectinibom v primárnom sledovanom ciele, ktorým bolo PFS. Pri lokálne pokročilom NSCLC bola porovnávaná a diskutovaná technika IMRT (intenzity modulovanej rádioterapie) a 3DPT protónovej terapie, pričom obe použité techniky mali porovnateľné výsledky v sledovaných parametroch. V adjuvantnej liečbe NSCLC bola porovnávaná účinnosť a bezpečnosť liečebných režimov s použitím bevacizumabu a bez neho, pričom v žiadnom zo skúmaných liečebných režimov nebola preukázaná superiorita v sledovaných parametroch. Nakoniec boli prezentované výsledky z liečby malobunkového karcinómu pľúc (SCLC). Pri rekurentnom SCLC bola skúmaná účinnosť a bezpečnosť rovalpituzumabu, čo je DLL3 (delta-like proteín 3) protilátkový konjugát. Na základe výborných výsledkov účinnosti, a to prevažne v skupine pacientov s expresiou DLL3 viac ako 50 % pri tolerovateľnej toxicite, sú v súčasnosti plánované ďalšie klinické skú-

šania s použitím tohto nového cieleného lieku. Nakoniec boli prezentované výsledky klinickej štúdie CONVERT, ktorá porovnávala dva rôzne podávané rádioterapeutické režimy (jedna a dvakrát denne) v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s limitovaným štádiom SCLC, pričom oba spôsoby aplikácie rádioterapie boli porovnateľné pri sledovaní účinnosti aj bezpečnosti.

Predposlednú sekciu prednášok koordinoval MUDr. Vladimír Malec, PhD., z Fakultnej nemocnice v Banskej Bystrici a bola venovaná genitourinárnym a gynekologickým malignitám. Tento rok bolo vybratých až osem abstraktov (LBA4500, 4503, 4506, 5001, 5003, 5004, 5006, 5008) z oblasti genitourinárných malignít, ktoré prezentoval doc. MUDr. Michal Mego, PhD., z NOÚ, Bratislava. Prvých päť prác bolo venovaných liečbe karcinómu prostaty. Prezentované boli výsledky randomizovanej štúdie, kde bola skúmaná radiačná schéma s kratšou frakciáciou, pričom výsledky účinnosti i bezpečnosti boli v oboch sledovaných radiačných režimoch porovnateľné. V štúdii fázy III SPCG12 nebolo potvrdené zlepšenie OS v prípade použitia docetaxelu v adjuvancii v porovnaní so sledovaním u pacientov po prostatektómii pri ochorení s vysokým rizikom. Ďalej boli prezentované a diskutované výsledky kvality života v prípade použitia chemohormonálnej androgénnej blokády v štúdii CHAARTED a výsledky štúdie fázy III FIRSTANA, ktorá potvrdila porovnateľnú účinnosť v prípade použitia kabazitaxelu v porovnaní s docetaxelom v liečbe pacientov s chemoterapiou-naivným metastatickým karcinómom prostaty (mCRPC). Nakoniec boli porovnávané a diskutované dve rôzne liečebné dávky kabazitaxelu (20 versus 25 mg/m<sup>2</sup>) v štúdii PROSELICA. Veľmi dôležitou prácou bola štúdia, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť anti-PDL1 protilátky atezolizumabu v liečbe pokročilého alebo metastatického karcinómu močového mechúra s potvrdením jeho účinnosti a bezpečnosti. Diskutovaná bola dôležitosť rozšírenej pelvickej lymfadenektómie počas radikálnej cystektómie u pacientov s močovým mechúrom v porovnaní s limitovanou lymfadenektómiou. A v liečbe pacientov s metastatickým renálnym karcinómom boli prezentované pozitívne výsledky celkového prežívania v štúdii METEOR v prípade použitia cabozantinibu v porovnaní s everolimom. Štyri abstrakty (5501, LBA5503, 5507 a 5508) boli vybraté z oblasti liečby gynekologických malignít a prezentoval ich MUDr. Branislav Bystrický z Fakultnej nemocnice Trenčín. V prvej prezentovanej štúdii z Veľkej Británie bol potvrdený význam skríningu na zníženie štádia ovariálneho

karcinómu v čase diagnózy. Štúdia OV21/PETROC bola randomizovaná štúdia fázy II porovnávajúca intraperitoneálnu (IP) a intravenóznou (IV) chemoterapiu po neoadjuvantnej chemoterapii a chirurgickej liečbe, pričom štúdia bola pozitívna v primárnom sledovanom ciele a 9-mesačný stupeň progresie bol najnižší v prípade IP liečby s karboplatinou. V ďalšej prezentovanej štúdii boli prezentované výsledky interim analýzy s udržiavacou liečbou olaparibom v prípade platina-senzitívneho relapsu pacientok so seróznym ovariálnym karcinómom, pričom štatisticky významný rozdiel bol potvrdený u všetkých pacientok a najväčší benefit bol potvrdený v prípade prítomnej mutácie BRCA. Nakoniec bol diskutovaný vplyv stupňa výkonnostného stavu a prítomnosti gastrointestinálnych symptómov na OS a pravdepodobnosť ukončenia systémovej liečby u pacientok s platina rezistentným/refraktérnym karcinómom ovárií.

Posledná sekcia prednášok bola venovaná liečbe karcinómu prsníka (BC) a koordinovala ju doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., z VOÚ, Košice. Prvý blok prednášok prezentoval doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., z NOÚ, Bratislava. Vybraté boli tri abstrakty (1000, 1005, 1007). V randomizovanej štúdii ACOSOG Z0011 bola aj pri dlhšom sledovaní potvrdená vynikajúca 10-ročná lokoregionálna kontrola a prežívanie v prípade disekcie sentinelových lymfatických uzlín (SLND) v porovnaní s axilárnou disekciou v selektovanej skupine pacientok. V druhej randomizovanej štúdii bol diskutovaný význam resekcie primárneho tumoru prsníka v prípade iničiálneho metastatického štádia ochorenia, pričom v prípade, že bola uskutočnená resekcia primárneho tumoru, bolo potvrdené zlepše-

né OS a najväčší benefit mali pacientky s indolentným priebehom ochorenia. V poslednej prezentovanej štúdii v prvom bloku prednášok bol porovnávaný liečebný režim TC (docetaxel, cyklofosfamid) s TaxAC (taxán, antracyklín, cyklofosfamid) pri vysokorizikovom včasnem triple negatívnom BC, pričom benefit režimu TaxAC bol potvrdený v určitých podskupinách pacientok. Posledný blok prednášok prezentoval prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., z Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. Vybratých bolo päť abstraktov (LBA1, 500, LBA503, 507, 512). Prvou prezentovanou prácou bola štúdia fázy III CCTG MA.17R s použitím predĺženej adjuvancie s letrozolom, ktorá preukázala benefit pri predĺženej liečbe s 34 % redukciami v prežívaní bez choroby (DFS), bez zhoršenia kvality života. Účinnosť kombinácie palpociclibu s faslodexom (PALOMA-3) u pacientok s ESR1 mutáciou v cirkulujúcej nádorovej DNA bola sledovaná v ďalšej prezentovanej štúdii. Mutácia ESR1 je asociovaná so získanou rezistenciou na predchádzajúcu liečbu inhibítorom aromatázy, ale v prípade palpociclibu bola pozorovaná vysoká účinnosť bez ohľadu na mutačný stav ESR1. Aj v ďalšej prezentovanej štúdii fázy III s palpociclibom (PALOMA-2) bola potvrdená zlepšená účinnosť pri dobrej tolerancii liečby v prípade použitia kombinácie letrozolu a palpociclibu, ktorá bola porovnávaná s kombináciou letrozolu a placeba. Štúdia fázy III KRISTINE/TRIO021 bola venovaná neoadjuvantnej liečbe a zisťovaný bol stupeň patologických kompletných remisíí (KR) v prípade kombinácie T-DM1 a pertuzumabu (T-DM1+P) pri porovnaní s TCH+P (docetaxel, karboplatina, trastuzumab, pertuzumab), pričom vyšší stupeň KR bol preukázaný v prípade kombinácie

TCH+P. Bezpečnostný profil a lepšia kvalita života však bola pozorovaná v prípade kombinácie T-DM1+P. Posledná prezentovaná práca bola štúdia fázy III HERITAGE, ktorá porovnávala účinnosť MYL-14010 (biosimilar trastuzumabu) s herceptinom. Ide o prvú klinickú štúdiu s potvrdenou účinnosťou, bezpečnosťou a imunogenicitou biosimilárneho liečiva v porovnaní s originálom. Štúdia má klinický význam s ohľadom na predpoklad zabezpečenia lepšej dostupnosti liekov pre onkologických pacientov v prípade menej finančne náročnej liečby s porovnateľnou účinnosťou a bezpečnosťou.

Prezentácie najlepších prác z výročnej konferencie ASCO 2016 nám umožnili prediskutovať vybrané najlepšie práce tento rok už v júli, teda v tesnej nadväznosti na ich prezentáciu v Chicagu. Bohaté diskusie boli aj tento rok veľmi pozitívne hodnotené. Veríme, že slovenské podujatie zostane aj naďalej jedným z licencovaných podujatí ASCO a okrem iných krajín sveta umožní onkológom, ako aj iným odborníkom so záujmom o nové výsledky prác z oblasti onkológie v danom roku, dozvedieť sa o nich a prediskutovať ich na domácej pôde.

Poďakovanie patrí organizátorom, prednášajúcim, predsedajúcim, účastníkom podujatia a 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  
mreckova@gmail.com



## Ďakujeme partnerom

