

# Správy z podujatia ASCO Chicago 2015

V termíne 29. mája 2015 – 2. júna 2015 sa konal každoročný kongres American Society of Clinical Oncology za účasti viac než 40 000 onkológov zo 125 krajín sveta. Boli prezentované práce centier zaoberajúcich sa problematikou onkologických ochorení a najnovšie poznatky v liečbe malígnych nádorov. Odznali výsledky klinických štúdií a ich dosah na možné uplatnenie v klinickej praxi, možnosti uvedenia nových experimentálnych liekov a ich kombinácie do praxe s prezentáciou nových inovatívnych liekov a liečebných postupov. Stále sa prehlbujúce poznatky zložitého a komplexného správania nádorových ochorení sa v súčasnosti premietajú do vývoja a zavádzania účinnejších a cielenejších protinádorových liekov použiteľných pri väčšine nádorov. Investície do výskumu v onkológii v poslednej dekáde viedli k zásadným pokrokom v liečbe nádorových ochorení. Pokrokom je personalizácia v onkológii. Je to smer usilujúci sa o maximálne prispôbenie genetickému profilu nádorov u jednotlivých pacientov, teda o „liečbu na mieru“. S možnosťou využitia cielených liekov sa odhaľujú nové genetické faktory, vďaka ktorým by mohli mať pacienti s nádorovým ochorením väčší prospech z liečby.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 256–260

## Kolorektálny karcinóm

MUDr. Branislav Bystrický

### Neoadjuvantná/adjuvantná liečba

**FOWARC** – opäť sa otvorila kapitola prídávania oxaliplatiny k štandardnej neoadjuvantnej chemoRT (s 5-FU) pri karcinóme rekta, navyše v tejto štúdii bolo aj tretie rameno – sólo neoadjuvantná chemoterapia mFOLFOX6. Prídanie oxaliplatiny k chemoRT (mFOLFOX6-RT) viedlo k zvýšeniu pCR (31 % vs. 12,5 % pri štandardnej chemoRT) a sólo neoadjuvantná chemoterapia mala podobný efekt na zníženie štádia ochorenia ako chemoRT (38 % vs. 35 % pri chemoRT), ale s menšími komplikáciami. Primárny cieľ štúdie DFS ešte nebol zhodnotený. Z týchto výsledkov je zrejmé, že karcinómy rekta budeme musieť dôkladnejšie stratifikovať a podľa toho aj vyberať neoadjuvantnú stratégiu – intenzívna chemoRT s potenciálne FOLFOX režimom alebo sólo chemoterapia bez použitia RT (1).

### Metastatické ochorenie

**CLOCC** – ide o aktualizáciu štúdie fázy II, kde bola systémová chemoterapia kombinovaná s lokálnou abláciou hepatálnych metastatických ložísk použitím RFA. Pacienti (119 pacientov) s neresekabilnými hepatálnymi metastázami (do 9) bez extrahepatálneho ochorenia boli randomizovaní na 6-mesačnú chemoterapiu FOLFOX (s/bez bevacizumabu) vs. prídanie RFA. Resekcia hepatálnych ložísk bola povolená v oboch ramenách, ak sa ochorenie zmenilo na resekabilné. Takmer po 10-ročnom sledovaní sa prežívanie zlepšilo v ramene s RFA približne o 5 mesiacov, 45,6 vs. 40,5 mes. (HR = 0,58, 95 % CI: 0,38 – 0,88, p = 0,01). Táto štúdia potvrdzuje postavenie RFA v liečbe neresekabilných hepatálnych metastáz s cieľom resekať/spáliť všetky metastatické lézie (2).

**RAISE štúdia** – bola publikovaná dva mesiace pred ASCO 2015. Ide o veľkú štúdiu fázy III (1 072 pacientov), ktorá randomizovala pacientov v 2. línii mKRK na FOLFIRI s antiVEGF-R2 protilátkou ramucirumabom alebo FOLFIRI samotné. Pacienti boli predliečení 5-FU, oxaliplatinou a bevacizumabom v prvej línii. Prídanie VEGFR inhibítora k systémovej chemoterapii viedlo k predĺženiu mPFS na 5,7 vs. 4,5 mes. (delta 1,2 mes.) a predĺženiu mediánu prežívania 13,3 vs. 11,7 mes. (delta 1,6 mes., p = 0,0219). Ide o ďalší liek zameraný na anti-VEGF(R), ktorý si hľadá svoje miesto v liečbe mKRK (3).

**SIRFLOX** – táto prvolíniová štúdia skúmala prídanie selektívnej (vnútornej) rádioterapie (SIRT) s použitím rádioaktívneho izotopu yttria (Y-90) naviazaného na mikročastice živice, ktoré sa jednorazovo selektívne aplikovali intervenčným rádiológom do hepatálnej cirkulácie (a. hepatica). Zaradení pacienti (530 pacientov) mali mKRK prevažne s hepatálnymi metastázami a nedostávali ešte chemoterapiu na mKRK. Celkový čas do progresie (mPFS) nebol zlepšený, ale čas do progresie iba v hepate bol predĺžený takmer o 8 mesiacov proti štandardnému ramenu so systémovou chemoterapiou FOLFOX. Po chemoterapii FOLFOX (s bevacizumabom alebo bez neho), investigátori pozorovali rast hepatálnych metastáz v 12,6 (medián) vs. 20,5 mes., ak bola pridaná k FOLFOX-u aj SIRT rádiembolizácia. Bola pozorovaná vyššia toxicita v experimentálnom ramene – najmä hematotoxicita (33 % vs. 51 %) a ulcerácie žalúdka (0 vs. 2 %). Výsledky tejto štúdie budú v budúcnosti spojené so štúdiami FOXFIRE (iba v UK) a FOXFIRE Global, ktoré už ukončili svoj nábor. Takáto kombinovaná liečba ponúka nové možnosti pre pacientov s iresekaibilným hepatálnym metastatickým ochorením, prípadne aj potenciálne resekabilným, keďže RR v hepate bol 78,7 % po pridaní SIRT (4).

**HERACLES** – táto 2. líniová štúdia z Talianska potvrdila prínos trastuzumabu a lapatinibu u HER2-pozitívnych pacientov s mKRK. Z 913 (!) skríňovaných pacientov nakoniec spĺňalo inklúzne kritériá 23 predliečených pacientov, s KRAS wt fenotypom po zlyhaní aj antiEGFR liečby, HER2 IHC 3+ alebo FISH pozitívnych (pri IHC 2+), ktorí boli vyhodnotení. HER-2 pozitivita sa zistila u 5 % pacientov mKRK, ktorí sú KRAS wt (nezmutovaní). RR (primárny cieľ) bol pozorovaný u 35 % (8/23 pacientov). TTP bol 5,5 mesiaca, s dlhším intervalom (7,3 mesiaca) u HER2 3+ pacientov. Druhé rameno štúdie s použitím trastuzumabu a pertuzumabu zatiaľ prebieha. Duálna HER2 blokáda pri mKRK bude určite ešte predmetom aj ďalších štúdií. Ako sa objavuje efektivita (aj staronových) cielených liekov na známe biomarkery, bude sa musieť rozšíriť aj paleta vyšetřovaných biomarkerov – ako sme boli svedkami pri N-RAS mutáciách pri mKRK, ALK mutáciách pri mNSCLC a iné (5).

**PD-1 blokáda** – štúdia fázy II sledovala účinnosť PD-1 inhibítora pembrolizumabu u pacientov (aj) s mKRK, ktorým chýba MMR (dMMR, MSI) vs. bez deficitu v MMR (pMMR, MSS). Väčšina z 13 pacientov s dMMR mali aj diagnózu Lynchovho syndrómu. ORR u týchto predliečených pacientov bol 40 % (vs. 0 % u 25 pacientov s pMMR) aj s dlhodobými (> 1 rok) trvajúcimi odpoveďami. Racio za týmto typom imunoterapie je fakt, že nádory, ktoré majú mnoho mutácií – teda aj dMMR (1 700 mutácií vs. 70) – sú rozpoznávané imunitným systémom ako cudzie a PD-1 inhibícia by mala pomôcť imunitnému systému viac sa „zaktivizovať“ proti nim. Vzhľadom na sľubné údaje výskum pokračuje so štúdiou KEYNOTE-164 u predliečených mKRK s dMMR (6).

**TRIBE** – finálne výsledky molekulárnych analýz a prežívania pacientov boli prezentované k tejto známej štúdii, ktorá hodnotila prínos bevacizumabu k chemoterapii FOLFOXIRI. Po

štvorročnom sledovaní pridanie bevacizumabu v prvej línii predĺžilo prežívanie (30 vs. 26 mes., delta 4 mes., HR = 0,80, 95 % CI: 0,65 – 0,98,  $p = 0,030$ ). Genetické analýzy na RAS a BRAF malo urobených 70 % pacientov. RAS wt (nemutovaní) mali lepšie prežívanie ako RAS mt a aj ako BRAF mt. U pacientov s RAS wt (dobrá prognostická skupina) pridanie bevacizumabu predĺžilo prežívanie 41,7 vs. 33,5 mes. (delta 8,2 mes.) Vzhľadom na podskupinové analýzy, všetky intervaly spoľahlivosti (CI) presahovali 1,0. Tento režim je v medzinárodných odporúčaniach spomínaný hlavne u pacientov s BRAF mt fenotypom, ktorí *a priori* majú zlú prognózu. Samozrejme, pridanie ďalšieho cytostatika (irinotekán) a aj biologickej liečby prináša so sebou riziko zvýšenej toxicity (7).

**FOLFIRI + bevacizumab/cetuximab (FIRE3+CALGB 80405)** – autori známych (a dlho pertraktovaných) štúdií FIRE-3 a CALGB 80405 prezentovali neplánovanú podskupinovú analýzu vybraných pacientov ako poster na ASCO 2015. išlo o pacientov, ktorí nedávno (menej ako 12, resp. 6 mesiacov) dostávali adjuvantnú liečbu s oxaliplatinou pre KRK, sprogredovali a boli zaradení do jednej z uvedených štúdií. Títo pacienti dostávali FOLFIRI režim, s cetuximabom alebo bevacizumabom. Medián PFS u 125 selektovaných pacientov bol porovnateľný (ako vo finálnych výsledkoch oboch štúdií), medián prežívania bol dlhší pri bevacizumabe (41 vs. 28,5 mes., štatisticky nesignifikantné). Vzhľadom na fakt, že išlo o neplánovanú podskupinovú analýzu, v ktorej pacienti navyše neboli ani selektovaní na základe RAS statusu, je táto analýza nanajvýš vhodná na tvorbu hypotéz pre ďalšie klinické štúdie (8).

**Udržiavacia liečba cetuximabom** – pražskí kolegovia spracovali súbor 16 pacientov, ktorí boli liečení v prvej línii chemoterapiou spolu s cetuximabom a ktorí po progresii dostávali naďalej cetuximab s inou chemoterapiou (obdobu štúdie TML – udržiavacej liečby s bevacizumabom). Po retrospektívnej analýze na RAS status, medián PFS u 10 RAS wt pacientov bol 14,5 mes. a medián PFS v druhej línii (t. j. mPFS2) bol 13,4 mes. Medián prežívania zatiaľ nebol dosiahnutý. Opäť ide o analýzu, ktorá bude vhodná na testovanie hypotéz vo väčších randomizovaných štúdiách (9).

## Prevencia

**Aspirín ako sekundárna prevencia** – kyseľina acetylsalicylová (ASA) znižuje incidencia KRK, ale pre krvácanie ako jeden z hlavných nežiaducich účinkov sa v primárnej prevencii nepoužíva. Ide o retrospektívnu štúdiu v skupine s viac ako 25-tisícimi nórskeho pacientov, ktorí

mali diagnostikovaný KRK a časť z nich (vyše 6-tisíc pacientov) užívala (> 6 mesiacov) ASA. V multivariačnej analýze užívanie ASA zlepšilo celkové prežívanie a prežívanie špecifické na KRK (39 % úmrtí bez ASA vs. 34 % u ASA užívajúcich pacientov, HR 0,86; 95 % CI, 0,81 – 0,91;  $p < 0,001$ ). Aspirín sa javí ako lacný, efektívny liek v sekundárnej prevencii KRK. Dávka, ktorá je minimálne dostačujúca na jeho preventívny účinok, nebola v tejto štúdii špecifikovaná (10).

## Literatúra

1. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3500).
2. Ruers T, Punt CJA, Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3501).
3. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499–508.
4. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 ± bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) ± bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3502).
5. Siena S, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al. Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3508).
6. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr LBA100).
7. Loupakis F, Cremolini C, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3510).
8. Heinemann V, Niedzwiecki D, Pearlman RV, et al. Outcomes for FOLFIRI plus bevacizumab (BEV) or cetuximab (CET) in patients previously treated with oxaliplatin-based adjuvant therapy: A combined analysis of data from FIRE-3 and CALGB 80405. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3585).
9. Vocka M, Stanek L, Petruzelka LB. Cetuximab plus chemotherapy as second line treatment of patient with metastatic colorectal cancer after failure of cetuximab containing regimen in first line: Single cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr e14678).
10. Bains S, Mahic M, Vancarova M, et al. Impact of aspirin as secondary prevention in an unselected cohort of 25,644 patients with colorectal cancer: A population-based study. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl; abstr 3504).

## Malígny melanóm

### MUDr. Eleonóra Pihúriková

Liečba pokročilých štádií malígneho melanómu sa v posledných rokoch dostáva do popredia dermatoonkologického záujmu. V po-

slednej dekáde v liečbe melanómu prebehla revolúcia efektívnych molekulových a imunologických targetov. Dnes máme k dispozícii nové terapeutické modalities: cieľnú liečbu a imunoterapiu.

Cieľná liečba pomocou inhibície pôsobí priamo na mutovanú oblasť za predpokladu mutácie BRAF 600 a MEK.

Imunoterapia prežíva svoju renesanciu, pretože boli definované kontrolné body imunitnej reakcie (imunitné checkpoints), ktoré sa stali cieľom monoklonálnych protilátok umožňujúcich špecifické ovplyvnenie protinádorovej odpovede. Ide hlavne o protilátku antiCTLA-4 (ipilimumab), ktorá je namierená proti inhibičnému receptoru exprimovanému na T bunkách a anti PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab), ktoré sú namierené proti PD-1 receptoru exprimovanému na aktivovaných T a B bunkách. Imunoterapia umožňuje zvýšenú aktivitu imunitného systému inhibíciou receptora CTLA-4 zničiť nádorové bunky. Cieľom imunoterapie je z akútneho ochorenia priviesť ochorenie do kontrolovaného chronického štádia a navodiť dlhodobú remisiu ochorenia.

Z cieľnej liečby a ich kombinácie na ASCO 2015 sa venovala pozornosť výsledkom štúdie fázy III coBRIM s pridaním MEK inhibítora cobimetinibu k BRAF 600 inhibítoru vemurafenibu (1). Pridanie cobimetinibu k vemurafenibu malo za následok klinicky relevantný a štatisticky signifikantný benefit po 7,3-mesačnom sledovaní. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie (PFS), sekundárnym cieľom celkové prežívanie (OS), objektívna odpoveď (ORR), bezpečnosť a kvalita života. Aktualizácia analýzy po dlhšom sledovaní (14,2 mesiaca) na zhodnotenie času do progresie (PFS) prebehla rok po zaradení posledného pacienta 16. januára 2015. Medián času do progresie pri dlhšom sledovaní prináša klinický benefit – pri 14,2-mesačnom sledovaní bol 12,25 mesiaca pre kombináciu cobimetinib + vemurafenib a 7,2 mesiaca pre placebo + vemurafenib. Objektívna odpoveď (ORR) 69,6 % pre cobimetinib + vemurafenib vs. 50 % pre placebo + vemurafenib. Pacienti boli testovaní na koexistenciu iných mutácií a 11 % pacientov malo koexistenciu mutácie RAS, RAF alebo RTK. Prítomnosť mutácie však neovplyvnila čas do progresie (PFS) alebo objektívnu odpoveď (ORR). Sledovanie pacientov v štúdií coBRIM pokračuje a záverečné analýzy celkového prežívania sa očakávajú koncom roka 2015.

Na ASCO 2015 boli publikované aj výsledky analýzy 2-ročného sledovania pacientov zo štúdie fázy III COMBI-d, kde sa porovnávalo podáva-

nie ďalšieho BRAF 600 inhibítora dabrafenibu + MEK inhibítora trametinibu u pacientov s BRAF 600 pozitívnou mutáciou ako I.-líniová liečba pri neresekabilnom malígnom melanóme štádia IIIC/IV bez prítomnosti mozgových metastáz (2). Dvojročné celkové prežívanie (OS) bolo v prospech kombinovanej terapie – 51 % pre kombinovanú liečbu dabrafenib + trametinib vs. 42 % pre dabrafenib. Medián celkového prežívania (OS) je 25,1 mesiaca v prípade kombinovanej liečby vs. 18,7 mesiaca v prípade monoterapie dabrafenibom. Medián času do progresie (PFS) je taktiež v prospech kombinovanej liečby – 11,0 mesiacov vs. 8,8 mesiaca. Primárnym cieľom štúdie COMBI-d bol čas do progresie (PFS), sekundárnym cieľom celkové prežívanie (OS), objektívna odpoveď (ORR), trvanie odpovede, bezpečnosť. Kombinovaná liečba v 17-mesačnom sledovaní neprináša nové neočakávané vedľajšie účinky.

Publikovaným prevratom v imunoterapii pokročilého malígneho melanómu (ASCO daily news 31. 5. 2015) sa stáva efektívna kombinácia ipilimumabu a nivolumabu s významným predĺžením času do progresie ochorenia u pacientov s pokročilým melanómom v porovnaní s ipilimumabom v monoterapii. Podľa štúdie fázy III liečba s nivolumabom v monoterapii vychádza takisto lepšie než samostatný ipilimumab. Negatívom sú extrémne vysoké náklady na túto liečbu. Autori predstavili výsledky štúdie CheckMate 067 (3). V štúdiu boli dva imunoterapeutické prístupy: nivolumab – PD-1 checkpoint inhibítor a ipilimumab, CTLA-4 checkpoint inhibítor. Oba lieky v monoterapii priniesli zlepšenie v celkovom prežívaní (OS) a štúdie preukázali v kombinovanej liečbe aj synergický efekt. Do štúdie bolo zahrnutých 945 pacientov s pokročilým melanómom, ktorí boli náhodne rozdelení do jedného z troch ramien: 1 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg ipilimumab každé tri týždne po dobu štyroch dávok a následne 3 mg/kg nivolumab každé dva týždne (314 pacientov); 3 mg/kg nivolumab raz za dva týždne a ipilimumab-placebo (316 pacientov); alebo 3 mg/kg ipilimumab za tri týždne, štyri dávky plus nivolumab – placebo (315 pacientov). Primárnym cieľom bol čas do progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). Údaje o celkovom prežívaní zatiaľ nie sú k dispozícii. Medián času do progresie (PFS) v skupine liečenej kombinovanou terapiou bol 11,5 mesiaca v porovnaní s 6,9 mesiaca s nivolumab monoterapiou a 2,9 mesiaca v skupine ipilimumab v monoterapii. U pacientov s expresiou PD-L1 nad 5 % medián času do progresie (PFS) bol podobný ako v kombinovanej lieč-

be (14,0 mesiacov) a nivolumab v monoterapii (14,0 mesiacov), zatiaľ čo PFS pre ipilimumab v monoterapii bolo 3,9 mesiaca. Naproti tomu u pacientov s hladinou exprese PD-L1 pod 5 % s kombináciou liekov mal za následok priemerný čas do progresie 11,2 mesiaca oproti 5,3 mesiaca pre nivolumab monoterapiu a 2,8 mesiaca pre ipilimumab monoterapiu. Počet odpovedí bol lepší pri kombinovanej terapii, mieru objektívnej odpovede 61 % vrátane 22 % kompletnej remisie (CR) u tejto podskupiny pacientov. G3-4 nežiaduce účinky boli častejšie pri kombinovanej terapii, vyskytujúce sa u 55,0 % pacientov v porovnaní s 27,3 % pacientov, ktorí dostali monoterapiu ipilimumabom a 16,3 % pacientov, ktorí dostávali nivolumab. Vo väčšine prípadov (67,5 %) naďalej trvá odpoveď, k 50 % z týchto odpovedí došlo po ukončení liečby.

Počas diskusií na kongrese bola táto liečebná modalita nazvaná ako „prelom“ v liečbe melanómu. S prihliadnutím na tieto výsledky a výsledky predchádzajúcej štúdie porovnávajúcej pembrolizumab a ipilimumab odznelo, že nivolumab v monoterapii a v kombinácii s ipilimumabom sú spolu s pembrolizumabom považované za nové štandardy v liečbe pokročilého melanómu. Hoci účinnosť týchto režimov je jasná, otázka je ich hodnota z hľadiska nákladov (nivolumab 28,78 dolára a ipilimumab 157,46 dolára za mg). Cena v jednej diskusii bola vyčíslená ako 4 000-krát vyššia ako cena zlata.

Pokročilý a diseminovaný malígny melanóm ostáva naďalej veľkou terapeutickou výzvou s predpokladom dlhšieho celkového prežívania, predĺženia času do progresie, ale vzhľadom na vývoj efektívnych liekov s výrazným nárastom liečebných nákladov. Pokroky v pochopení molekulárnych dráh, ktoré podporujú tumorigénu a interakcie medzi bunkami melanómu a imunitným systémom, viedli k registrácii niekoľkých nových cielených liekov a imunoterapeutických stratégií, ktoré sa používajú v liečbe pokročilého ochorenia. Budúcnosť liečby očakávame v kombinácii imunoterapie, zavedení nových smerov v imunoonkologii a takisto od pozitívnych výsledkov v kombinovanej liečbe prebiehajúcich štúdií u podskupiny BRAF 600 mutovaných pacientov a pridaním MEK inhibítora, ako aj v novom prístupe v imunoterapii v onkolytických vírusoch, ktoré pomáhajú indukovať nádorovo špecifickú imunitnú odpoveď.

## Literatúra

1. Larkin JMG et al. ASCO 2015, abstrakt 9006
2. Long VG et al. ASCO 2015, abstract 102
3. Wolchok JD et al. ASCO 2015, abstract LBA1

## Genitourinárne malignity ASCO 2015

MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA

Bellmunt prezentoval výsledky fázy II štúdie, v ktorej pridanie inhibítora Hsp27 (heat shock proteín 27) *apatorsenu* v dávke 600 mg k štandardnej prvolíniovej liečbe v schéme GC (gemcitabín s cisplatinou) u pacientov s pokročilým urotelovým karcinómom močového mechúra zlepšilo v porovnaní s placebom PFS (HR 0,83) a OS (HR 0,86). Z liečby pritom viac profitovali prognosticky horší pacienti (rozdelenie do dvoch skupín v pomere 1 : 1 podľa mediánu prognostického skóre, ktoré zohľadňovalo 4 faktory – výkonnostný stav, prítomnosť pečenej metastázy, hodnoty ALP a hemoglobínu) v podobe väčšieho zníženia rizika úmrtia (HT 0,72) oproti chorým s dobrou prognózou (HR 1,44). Najčastejšia toxicita kombinovanej liečby bola hematologická (neutropénia, anémia, trombocytopenia) a hypertenzia.

Samotný *eribulín* (netaxánový inhibítor mikrotubulov) priniesol zaujímavé percento odpovedí u pacientov s pokročilými urotelovými karcinómami v prvej (42 %) a druhej línii (28 % u taxánom predliečených a 24 % u taxánom nepredliečených chorých). Výsledky fázy II štúdie prezentoval Quinn – v prvej línii bol pri liečbe eribulínom dosiahnutý medián OS 11,3 mesiaca, v druhej línii 9,6 mesiaca, respektíve 8,7 mesiaca podľa toho, či pacienti boli, respektíve neboli predliečení taxánom. Mediány PFS boli vo všetkých troch skupinách podobné (4,2 mesiaca v prvej línii, 4,2 mesiaca druhá línia – nepredliečení taxánom a 3,9 mesiaca druhá línia – predliečení taxánom).

Motzer prezentoval výsledky fázy II štúdie u pacientov s metastatickým svetlobunkovým karcinómom obličky (RCC) predliečených imunoterapiou (18 %), jednou (99 %) alebo dvoma (1 %) líniami anti-VEGF liečby. Pacienti dostávali v troch ramenách everolimus, *lenvatinib* (perorálny tyrozínkinázový inhibítor VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR $\alpha$ , RET a KIT) alebo ich kombináciu. Dosiahnuté mediány PFS boli v jednotlivých ramenách 5,5 mesiaca, 7,4 mesiaca a 14,6 mesiaca, mediány OS 17,5 mesiaca, 18,4 mesiaca a 25,5 mesiaca. Zaujímavé bolo aj dosiahnuté percento objektívnych odpovedí pri kombinovanej liečbe 22 % oproti 14 % pri lenvatinibe a 3 % pri everolime. Pri kombinovanej liečbe sa najčastejšie vyskytovali hnačka, znížená chuť do jedla a únava. Najčastejšiu toxicitu stupňa 3 a 4 predstavovali hnačka, hypertenzia a únava.

Armstrong prezentoval konečné výsledky fázy II štúdie, ktorá porovnávala efektivitu everolimu a sunitinibu u pacientov s metastatickými non-RCC (nesvetlobunkový karcinóm obličky). Medián PFS pri liečbe everolimom (5,6 mesiaca) sa nelíši signifikantne od mediánu PFS pri terapii sunitinibom (8,3 mesiaca). Prezentovaná práca však predstavuje prínos z pohľadu dôkazu efektivity m-TOR inhibítora everolimu v prvej línii liečby metastatických non-RCC, zaujímavosťou je aj vyššia efektivita everolimu v podskupine chorých s chromofóbnym karcinómom (medián PFS 11,4 mesiaca oproti 5,5 mesiaca pri sunitinibe).

Výsledky fázy III štúdie, ktorá porovnávala pridanie šesť mesiacov trvajúcej *hormonál-*

*nej liečby k rádioterapii* ako záchrannej terapie u pacientov s biologickým relapsom po radikálnej prostatektómii s nedetegovateľnými hodnotami PSA postoperačne prezentoval Carrie. Goserelín v kombinácii s rádioterapiou (66 Gy na lôžko prostaty +/- ožiarenie panvy v závislosti od N statusu) signifikantne zlepšilo 5-ročné PFS zo 62,1 % na 79,6 % (ITT analýza). Sekundárne ciele predstavovali OS (94,8 % oproti 96,2 % v prospech kombinácie), toxicita a kvalita života (akútna toxicita bola častejšia v experimentálnom ramene 89 % oproti 79 %, rozdiel v akútnej toxicite stupňa 3 rovnako ani v neskorej toxicite nepozorovali. Prezentujúci autor v závere uviedol potrebu dlhšieho sledovania na posúdenie vplyvu na OS, ale

rádioterapiu v kombinácii s hormonálnou liečbou považuje v tejto situácii za nový štandard.

K paradoxnému záveru viedla štúdia prezentovaná Hershmanom, v ktorej porovnávali neskoré účinky prerušovanej a kontinuálnej androgén deprivácie liečby (ADT) u starších pacientov (medián veku 71,5 roka) s metastatickým karcinómom prostaty. K najčastejším neskorým nežiaducim účinkom liečby patrili hypercholesterolémia (31 %) a osteoporóza (21 %). Paradoxným zistením bola 10-ročná kumulatívna incidencia ischemických a trombotických udalostí, ktorá bola v ramene s prerušovanou ADT signifikantne vyššia oproti pacientom liečeným kontinuálne ADT (HR 0,68).