

Novinky z ASCO 2009 – výběr nejzajímavějších prezentací

Tomáš Svoboda
KOC FN Plzeň

Onkologie 2009; 3(4): 263–265

Letošní konference americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO 2009) se konala ve dnech 29. 5.–2. 6. v Orlandu, Florida. Jedná se o největší akci zaměřenou na předvedení nejvýznamnějších novinek, nejnovějších léčebných metod, diagnostických postupů, preventivních programů a výsledků prováděných klinických studií zaměřených na léčbu solidních zhoubných nádorů i malignit hematologických. V letošním roce se jí zúčastnilo kolem 35 000 lékařů z celého světa. Stále větší prostor vlivem dramaticky se zvyšujících nákladů spojených s moderní, především cílenou biologickou terapií je samozřejmě věnován otázkám farmakoekonomiky, protože bez určitých omezení by takovouto léčbu nebyly schopny financovat ani nejvyspělejší ekonomiky světa. Proto se stále více do popředí dostávají snahy přesněji specifikovat a na bázi prediktorů léčebné odpovědi vyselektovat takové skupiny nemocných, kteří z této nákladné léčby budou benefitovat. Bohužel u řady cílených biofarmak takové prediktory buď nejsou známy, nebo je jejich využití omezené. I to je jedním z nosných témat všech větších konferencí, letošní ASCO nevyjímaje. Napříč všemi typy nádorových diagnóz je tak největší pozornost směřována na problematiku molekulární biologie a genetiky za účelem snahy přesně definovat jak cílové struktury, prostřednictvím kterých nová léčiva fungují (a o nichž bohužel víme zatím stále velmi málo), tak systém, jakým by měly blokovat signální dráhy uvnitř buněk. Jedním z příkladů by tak mohla být opakovaná zmínka o funkci trastuzumabu blokujícího HER2 receptor i u pacientek s nádory HER2 negativními.

Pro klinickou praxi jsou využitelné zejména poznatky ze studií pokročilejší fáze zkoušení, tedy nejlépe závěry III. fáze výzkumu. I těch bylo na letošním kongresu ASCO prezentováno poměrně hodně, i když je třeba přiznat, že se střídavými úspěchy. U některých, kde byl očekáván doslova průlom v současných zavedených léčebných postupech (např. se zařazením antiangiogenní léčby bevacizumabem do adjuvance u nemocných s kolorektálním karcinomem), vyvolaly jejich negativní závěry širokou diskuzi. Přestože je

zkoumáno téměř 4 000 nových cílených léčiv, většina však zatím nepostoupila dále než do I. fáze klinického zkoušení. Nejnovější poznatky tak spíše potvrdily naše znalosti dosavadní a nebyla zjištěna prakticky žádná potřeba provedení zásadnějších změn v doporučovaných postupech (guidelines). Ukazuje se, že až na některé výjimky zůstávají výsledky cílené biologické léčby poměrně za očekáváním, zejména pokud není tato léčba kombinována s chemoterapií. Naopak bez většího úspěchu je i její vzájemné kombinování (trastuzumabu s lapatinibem nebo bevacizumabem), což alespoň ušetří náklady spojené s terapií. Celkový dojem tak mohl vyznět pro někoho až v podobě „nihil novi sub sole“, ale i tak byla problematika natolik bohatá, že lze uvést řadu zajímavých skutečností.

Karcinom prsu

Bohatě byla opět zastoupena problematika karcinomu prsu. V jeho léčbě se zdá stále více patrnější uvedená souvislost mezi cílenou bioterapií a systémovou chemoterapií. S délkou doby sledování lze pozorovat vyšší účinnost trastuzumabu podávaného konkomitantně s chemoterapií na rozdíl od jeho aplikace sekvenční. Studie FINHER, HERA a další však nemají data uzavřená a z dosavadních znalostí nelze tedy učinit jednoznačný závěr. Zajímavou oblastí jsou narůstající pochybnosti týkající se významu anthracyklinů u tohoto onemocnění, jenž byl zpochybňován v několika prezentacích.

V radioterapii karcinomu prsu dochází rovněž k několika posunům. V dnešní době je technika odstranění sentinelové uzliny standardem pro 80–90 % pacientek (u nádorů T1, 2, multicentrických, u DCIS s indikací mastektomie nebo okamžité rekonstrukce, starších nebo obézních žen a u mužů) s časným karcinomem a asi u 2/3 z nich bude negativní. Zatímco v minulosti byla za indikaci RT hrudní stěny po mastektomii považována pozitivita alespoň 4 lymfatických uzlin, sdělení z MDACC již vedlo k jejímu doporučení u jakékoliv positivity (i u 1–3 uzlin). Ještě dále šli ve svém sdělení holandští autoři, kteří na základě dlouhodobého sledování pacientek uzavírají, že

vynechání RT axily je opodstatněné pouze ve skupině pN0(sn), ale ozáření je nutno zařadit již u pN0(i+) a navíc u pN1(mi) s vhodným doplněním disekcí axily (studie MIRROR).

Zřejmě největší pozornost a příslib obrovské perspektivy do budoucnosti vyvolaly prezentace týkající se PARP inhibitorů [poly (ADP-riboso) polymerázy]. Jedná se o superrodinu 17 PARP enzymů, z nichž se zatím jako nejvýznamnější jeví PARP1 a 2. Oba jsou aktivovány poškozením DNA. Ve zdravých tkáních se PARP1 společně s BRCA1, 2 podílejí na opravě poškození DNA, oprava DNA buněk nádoru s mutací BRCA1, 2 závisí právě na PARP, jejich inhibice tedy vede k buněčné smrti, kdy dochází ke konverzi single na dvouvláknové zlomy během replikace, která tak kolabuje. Dále však hrají PARP inhibitory roli i v organizaci chromatinových domén, modulaci transkripce a kontrole buněčného dělení a mohou vést ke zvýšení antiproliferačního efektu dalších léků (temozolomidu, irinotecanu, topotecanu) a radioterapie.

PARP cílená bioterapie byla prezentována u triple negativních metastatických karcinomů prsu (s negativitou ER, PgR i chybějící overexpresí HER2, majících podobné znaky a časté spojení s BRCA 1, 2 pozitivitou, spojených se značně agresivním chováním, ve 30 % s přítomností metastáz – nejčastěji do plic a mozku, s mediánem přežití 13 měsíců, omezenými možnostmi léčby, kdy na základě polského sdělení má obrovský význam platinový derivát), kdy byla ve studii USO II. fáze (podávána látka BSI-201společně s gemcitabinem a carboplatinou (USO studie II. fáze, J.O'Shaugnessy). Byl pozorován synergistický efekt s oběma cytostatiky, přičemž nedošlo ke zhoršení hematologické či jiné toxicity. O tom může svědčit i vyšší průměrný počet cyklů 4,5 vs. 6,9 v rameni s bioterapií. Ve sledovaných parametrech je jednoznačně patrný přínos nového léku: CB 62 % vs. 21 % ($p = 0,0002$), ORR 48 % vs. 16 % ($p = 0,002$), medián PFS 6,9 vs. 3,3 měsíce ($p < 0,0001$), medián OS 9,2 vs. 5,7 měsíce (HR 0,348, $p = 0,0005$). Na tomto základě měla být počátkem léta zahájena studie III. fáze.

Prezentovány byly i první výsledky Olaparibu, dalšího z PARP inhibitorů, které rovněž naznačují, že léky této skupiny mají velkou budoucnost, a to zřejmě nejen v léčbě karcinomu prsu; již probíhají testy jejich účinnosti u řady dalších nádorových onemocnění.

Karcinom ovaria

Zajímavé výsledky na téma karcinomu ovaria prezentoval G. J. Rustin a kol. ve své studii III. fáze časné léčby relapsu onemocnění podle zvýšené hladiny CA125. Asi 80 % patientek s pokročilými nádory totiž relabuje a jako sledovaný parametr je běžně prováděna monitorace hladiny CA125. Studie se účastnilo 1 442 patientek z 10 zemí, sledovány byly 10 let po léčbě kombinací s platinou. Časná léčba byla zahájena o prům. 4,8 měsíce dříve, než v případě odloženého postupu, ale nebyl zjištěn naprosto žádný benefit pro OS. Lze tedy uzavřít, že je možno léčbu odložit do projevů symptomů relapsu a nezahajovat ji podle elevující hodnoty CA125, neboť ženy v rameni časné léčby měly navíc rychlejší zhoršování kvality života. Ve výsledku bylo tedy doporučeno výrazně omezit sledování onkomarkeru CA125.

Rovněž u ovariálních nádorů prezentovali J. Herrsted a kol. výsledky studie III. fáze s přidáním dalšího léku ke kombinaci paclitaxel + carboplatina. Cílem bylo dosažení zlepšení jinak špatného přežití a tak bylo 1 742 patientek randomizovaných ke dvojkombinaci či s přidáním gemcitabinu 800 mg/m² i.v. D1+8. V rameni s 3-kombinací se projevila výrazně vyšší hematotoxicita (cca u 1/2 patientek nepodán D8). Výsledky byly opět negativní, protože v malé podskupině nemocných s časným nádorem (st. IA–IIA) nebyl zjištěn žádný rozdíl v PFS ani OS, u onemocnění pokročilého (st. IIB–IV) byl sice OS prakticky stejný, ale PFS dokonce lepší u klasické dvojkombinace. Přidání dalšího léku tedy nevedlo ke zvýšení efektu léčby a v diskuzi byly zmíněny i závěry starších studií ICON G3 (podobná účinnost monoterapie carboplatinou a kombinace pacli+carbo) a další ukazující na podobné riziko relapsu po 3 vs. 6 cyklech dvojkombinace. Bylo tedy uzavřeno, že je nutno hledat jiné způsoby (cílená léčba, i.p.CHT, DD režimy), jak účinnost terapie zvýšit.

Autoři S. Pignata a E. Pujade-Lauraine se u téže diagnózy snažili ve své studii III. fáze na 820 pacientkách porovnat účinnost dvou režimů, kdy randomizací byly nemocné rozděleny do ramene standardní kombinace paclitaxel – carboplatina vs. carboplatina (AUC5) + liposomální doxorubicin (30 mg/m² i.v.D1, á 3 týdny, 6x). V obou skupinách bylo dosaženo srovnatelných výsledků s CR 33 %, resp. 29 % a RR celkem 50 vs. 57 %, přičemž PFS v předběžné analýze nebyl. Odlišný byl ale profil toxicity v jednotlivých ramenou (u kombinace s liposomálním doxorubicinem více anémií a trombopenií a méně alopecií, neurotoxicity a stomatitid), takže lze dospět k závěru, že je možno léčit s jiným profilem toxicity, ale stejnou účinností. Tento náhradní režim by tedy bylo možno zařadit v případě nemožnosti podat paclitaxel nebo ve 2. linii léčby u platina senzitivního relapsu (studie III. fáze CALYPSO).

Kolorektální karcinom

Velký rozruch způsobily negativní výsledky studie III. fáze s cílenou biologickou léčbou (bevacizumabem) v kombinaci s chemoterapií v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu stadia II. a III., prezentované zde N. Wolmarkem. 2 710 pacientů bylo randomizováno k infuznímu mFOLFOX6 ± bevacizumabu, kdy vlastní chemoterapie byla podávána po dobu 6 měsíců a antiVEGF léčba ještě o 6 měsíců déle. Benefit z přidání bevacizumabu byl pouze přechodný v období 6–12 měsíců (nižší riziko relapsu, jiného primárního tumoru nebo úmrtí, $p = 0,004$), poté vymizel a po 3 letech sledování činil přínos jen 2 % (DFS 77,4 % vs. 75,5). Přestože toxicita byla stejná jako v paliativním podání – tedy příznivá, odvodili autoři, že podávání bioterapie by muselo být dlouhodobé (nebo trvalé), jinak je 95 % pravděpodobnost, že přidání bevacizumabu nepřinese dodatečný efekt. S napětím tedy budou očekávány výsledky podobné studie AVANT, které rozhodnou o pokračování studií s antiVEGF v adjuvanci. Bude také nutno nalézt biomarker predikující odpověď na tuto léčbu a blíže specifikovat nemocné, pro které bude mít v této indikaci přidání cílené bioterapie význam.

Karcinom plic

Velký prostor byl věnován také plicním karcinomům. V rámci prezentací zabývajících se tímto onemocněním bylo zjevné, že přes nadšení pneumologů trvá v onkologické komunitě spíše skepse. Přidání cetuximabu kýžený efekt nepřineslo a tak nejlepších výsledků bylo dosaženo s bevacizumabem či erlotinibem. Studie III. fáze s pemetrexedem vs. placebo jako udržovací po 4 cyklech chemoterapie s platinovým derivátem přinesla zlepšení OS na 13,4 vs. 10,6 měs. (u non-skvamozních dokonce na 15,5 měs.). Studie CRA 8003 sledovala účinnost kombinace docetaxel + placebo vs. Vandetanib (orální inhibitor VEGF, EGFR a RET signální dráhy). Medián PFS činil 4,0 vs. 3,2 měs.

a ORR 17 % vs. 10 %, ale údaje o celkovém přežití ještě nejsou k dispozici.

Prezentovány byly také rozsáhlejší studie ATLAS a SATURN. Ve studii ATLAS byli nepředléčení pacienti s pokročilým NSCLC neprogredující po 4 cyklech zvyklé dvojkombinace chemoterapie (dubletu obsahujícím platinový derivát) s přidáním bevacizumabu randomizováni do skupiny s bevacizumabem nebo k léčbě kombinací bevacizumabu s erlotinibem. Ve většině podskupin podle věku, pohlaví, rasy, stadia onemocnění, kuřáctví, režimu chemoterapie apod. byl zjištěn přínos erlotinibu pro prodloužení PFS s mediánem 4,75 vs. 3,75 měsíce u bevacizumabu samotného. Dr. Miller ve svém komentáři připomněl, že bude obtížné získat data o zlepšení přežití celkového, protože má být umožněno nemocným v případě progresu změnit léčbu (crossover). Také bude nutno při následujících studiích sledovat různé parametry a biomarkery s cílem definovat skupinu, jež bude mít z udržovací léčby benefit.

Studie SATURN byla koncipována podobně, 1949 pacientů s NSCLC bylo opět po 4 cyklech klasického dubletu bez zjištěné progresy nálezu randomizováno k udržovací terapii erlotinibem nebo placebo. Kontrola onemocnění je výrazně lepší ve skupině s aktivní léčbou, opět bez ohledu na rozdělení podle pohlaví, věku apod. V této studii byla sledována řada markerů odpovědi. Stanovení exprese EGFR metodami IHC a FISH nemělo žádnou prediktivní sílu k selekci pacientů pro terapii, když benefit v PFS byl potvrzen u IHC+, IHC–, FISH+ i FISH– nálezů. Erlotinib je spojen se signifikantním přínosem u EGFR WT, ale i u mutovaného (zde dosahuje hodnota HR 0,1, pacienti jsou označováni jako superrespondéři a erlotinib by měl u nich nahradit klasickou chemoterapii. Ani K-RAS mutace nemá charakter prediktoru pro indikaci léčby, je pouze negativním prognostickým faktorem. Právě tyto výsledky by zřejmě mohly změnit klinickou praxi léčby plicních nádorů nejvíce.

Ostatní nádorová onemocnění

Další prezentovaná studie III. fáze se zabývala léčbou nemocných s karcinomem děložního hrdla (st. II. B–IV). 315 patientek podstoupilo radioterapii + weekly podání cisplatinu ± gemcitabin. V rameni kombinované chemoterapie byla vyšší toxicita, ale zvládnutelná, přičemž nežádoucí účinky G3/4 se vyskytly jen vzácně. Zjištěn byl značný benefit dvojkombinace v OS (78,2 % vs. 69,1 %) ve 3 letech (HR 0,68, $p = 0,023$), signifikantně méně relapsů vzdálených (16,4 % vs. 8,1 %, $p = 0,005$) a míra lokálních selhání byla podobná (16,4 % vs. 11,2 %).

U hematologických malignit bylo zajímavé srovnání tendencí současné léčby časných stadií M. Hodgkin s upřednostňováním chemoterapie a vynecháním RT. Autoři J. Rineer a kol. vyhledali v databázi SEER data 9 729 pacientů ve věku 15–75 let ve stadiu I-IIA/B léčených v letech 1990–2004 a potvrdili významný efekt přidání RT do léčby: zlepšení OS i nádorově specifického přežití ($p < 0,001$), kdy v 15 letech byl rozdíl v OS 77,4% vs. 68,7%. Přesto jsou tyto závěry zpochybňovány hematatoonkology. Z dalších sdělení v této oblasti lze vybrat např. prezentaci Vorinostatu (cílený inhibitor histondeacetylázy) jako nové alternativy léčby AML a MDS

v kombinaci s idarubicinem a HD cytarabinem, Omacetaxinu (semisyntetické látky na bázi přírodního alkaloidu homoharringtoninu), který je účinný u CML T315I Bcr-Abl neodpovídající na dostupné TKI (imatinib) nebo o zavádění idiotypové vakcinace (BiovaxID), jež prodlužuje PFS u pacientů s pokročilým folikulárním lymfomem (snad i jinými B-lymfomy), kteří odpověděli na léčbu 1. linie.

Přestože byla poslední konference ASCO nakonec poměrně bohatá, zůstává řada otázek nezodpovězených a bezpochyby se mnohé další objeví. Můžeme se tedy těšit na další podobná setkání odborníků v oblasti onkologie a jelikož

je často úsilí výzkumníků směřováno právě na toto největší světové forum, pak i na ASCO nadcházející v roce 2010.

MUDr. Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň
Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň
svobodat@fnplzen.cz

