

Kongres ESMO 2010

Zdeněk Mechl

Interní hematoonkologická klinika, FN Brno

Onkologie 2010; 4(5): 332–333

Již 35. kongres ESMO se konal v Miláně, domově klasické kombinace ABVD a CMF, G. Bonadonny, U. Veronesiho a dalších pilířů moderní onkologie. Kongres je nejvýznamnější evropské setkání specialistů v klinické onkologii a forum pro prezentaci současného pokroku boje proti nádorovým chorobám. Patnáct tisíc účastníků ze 115 zemí, z toho 12 951 delegátů a 421 novinářů, to jsou strohá čísla pro představu rozsahu jednání. Program kongresu probíhal ve 130 různých sekcích a pokrýval celou problematiku současné onkologie. Nastal obvyklý problém velkých jednání – jak stihnout aspoň ta nejdůležitější sdělení.

Záměrem jednání bylo uvést nejnovější události v onkologii, současnou situaci vědy a technologie. Byly předkládány informace o nových léčebných přípravcích, pozornost byla věnována diagnostické technologii expandující do standardní terapie. Nejvíce navštíveny byly prezentace výsledků studie fáze 3 a edukační semináře. Pro velký zájem musely být některé z nich opakovány.

Organizátoři se rovněž postarali o dobrý stav lokomočního aparátu účastníků. Vzdálenosti mezi jednotlivými přednáškovými síněmi představovaly pěkně dlouhou procházku.

Nových informací bylo skutečně velmi mnoho. V následujícím jsou uvedeny významné informace, jak je uvádí ESMO.

Nádory hlavy a krku

- HPV16 je nejčastější společný genotyp spinocelulárních karcinomů hlavy a krku, zvláště karcinomů orofaryngu. V menší míře mohou být ale také zjištěny HPV6 a HPV11.
- Multidisciplinární přístup v léčbě těchto nádorů při rozhodování a plánování léčby je standardem.
- I když předchozí studie neprokázaly benefit agresivní kombinační chemoterapie založené na platině ve srovnání s monoterapií metotrexátem jako standardní chemoterapií, u relabujícího nebo metastatického onemocnění, přinesly benefit cisplatina nebo 5-fluorouracil s přidáním cetuximabem.
- Ve studiích bylo již opakovaně prokázáno, že zvýšená exprese EGFR receptoru

Obrázek 1. Fiera Milano, místo konání kongresu



souvisí se špatnou prognózou karcinomů hlavy a krku, avšak nikdy nebyla nalezena přímá úměra mezi výškou EGFR exprese a účinností antiEGFR cílené léčby. Pro indikaci HNSCC je v této oblasti registrovaný pouze cetuximab. V rámci predikce jeho účinnosti však stále ještě nebyly stanoveny prediktivní markery. Výzkumy v oblasti molekulární genetiky ukázaly, že amplifikace genu pro EGFR, o které se dříve mluvilo, nemá prediktivní význam. V rámci negativně prediktivních markerů jsou stále předmětem diskuzí mutace, způsobující kontinuální aktivaci přenašečů v EGFR signální cestě nezávisle na aktivaci nebo inhibici receptoru (zejm. K-ras, B-raf, STAT3), dále mutace, způsobující nemožnost navázání extracelulárních EGFR inhibitorů (EGFRvIII), mutace jiných receptorových systémů, které svým účinkem souvisí s EGFR signální cestou (IGF1-R), overexprese VEGF a další.

Sarkomy měkkých tkání

- Diferenciální diagnóza sarkomů měkkých tkání se zlepšila díky novým metodám molekulární diagnostiky. Pro identifikaci nových léčebných cílů může být rovněž užitečné určení specifických molekulárních aberací.

- V léčbě sarkomů měkkých tkání je stále považován za hlavní cytostatikum doxorubicin s nebo bez ifosfamidem, i jiné přípravky mohou být definovány jako léky první nebo druhé volby pro určité histologické typy. Nejvýznamnější z těchto látek je trabectedin, gemcitabin a taxany, dále i etoposid, dakarbazin a temozolomid.
- Stále více je testována molekulárně cílená terapie, zvláště ve spojení s relativně omezenými onkogenními událostmi jako KIT mutace pro GIST.

NSCLC

- Identifikace hlavních typů NSCLC (adeno a spino) je významnou pro velký počet prediktivních a prognostických důvodů, včetně léčby pemetrexedem, anti-angiogenní léčbu a podání inhibitorů tyrozinkinázy.
- Většina pacientů s NSCLC se prezentuje s pokročilým onemocněním. Vývoj účinné strategie pro personalizovanou medicínu bude brzy obsahovat genotypizaci nádoru, která by mohla u některé podskupiny pacientů s NSCLC změnit v blízké budoucnosti léčbu první řady.
- Změny v léčbě první linie vedou ke změnám ve strategii druhé řady. Role udržovací terapie vede k časnému použití všech látek

potenciálně aktivních v léčbě druhé a třetí řady tak, že nám zbývá velmi málo možností při progresi onemocnění.

Karcinomy gastroezofagu

- V současné době není prediktivních markerů, které by určovaly multidisciplinární léčbu lokalizovaného karcinomu jícnu, proto chirurgická resekce bude dále hrát významnou roli.
- Multimodální terapie pro lokalizovaný karcinom gastroezofagu je určena lokalizací nádoru, histologickým subtypem, komorbiditami a celkovým stavem pacienta.
- Současné údaje ukazují, že FDG-PET u lokalizovaného onemocnění zvyšuje přesnost určení stadia onemocnění, hlavní indikací je vyloučení vzdálených metastáz s relevantním dopadem na léčbu.

Diagnostické a léčebné závěry u metastatického karcinomu prsu

- Patologové musí přesně definovat diagnózu MBC a přesně určit biologické parametry, které budou mít vliv na léčebná rozhodnutí.
- Byly vyvinuty cílené terapie pro léčbu triple-negativních BC. Klíčovým determinantem je zřejmě metabolická cesta BRCA.
- Zlepšit výsledky léčby HER2 BC může zvýšená dostupnost nových anti-HER2 látek a lepší pochopení mechanismu resistance proti anti-HER2 látkám.

Urologické nádory

- Současné léčebné možnosti pro pacienty s pokročilým karcinomem prostaty jsou omezené.
- Jsou zkoumány postupy léčby pokročilého karcinomu měchýře, které obsahují nové látky.
- Selekce cílených léků pro karcinom ledviny zůstává těžkou, je nutno zvážit stav onemocnění, histologii, celkový stav a dostupnost látky.

Co víme o nádorových buňkách?

- Identifikace nádorových kmenových buněk bude mít zřejmě dopad na léčbu nádorů.
- Cirkulující nádorové buňky a jejich detekce a charakterizace by se mohla stát významným nástrojem prognózy a sloužit pro individuální protinádorovou léčbu.
- Použití cirkulujících nádorových buněk jako prognostický a prediktivní biomarker by mohl vést ke zlepšení klinických léčebných výsledků.

Léčba BC pT1N0

- Pro zlepšení léčby BC má velký potenciál multigenní predikce hodnotící profilizaci exprese genů nebo jiné molekulární měření při použití ve spojení s běžnými faktory klinické patologie.
- U pacientek s endokrinně responzivními nádory klasifikovanými jako pT1 pN0 by měla být zvažována individuální endokrinní léčba s dobrou balancí mezi účinností a vedlejšími účinky.
- O použití trastuzumabu pro léčbu BC pT1ab-N0M0 nejsou prospektivní údaje, i když předběžné údaje jednoznačně hovoří o benefitu pro všechny druhy adjuvantní léčby, nezávisle na stavu T a N.

Pokročilý karcinom kolorekta

- Prognostické a prediktivní biomarkery, které reflektují molekulární a léčebné komplexity pokročilého karcinomu kolorekta by mohly zlepšit léčbu a výběr vhodných látek.
- Hlavní klinické determinanty pro výběr vhodné léčby jsou resekabilita, symptomy, rozsah onemocnění, PS.
- Výsledky léčby cílenými látkami se výrazně zlepšily a nyní mohou být adjustovány individuálně pro typ nádoru.

Časná stadia NSCLC: možnosti pro určení stadia a adjuvantní léčbu

- Staging NSCLC je multidisciplinární proces obsahující zobrazení, endoskopické a chirurgické techniky.
- Randomizované studie adjuvantní chemoterapie dokládají 4 až 5% zlepšení pětiletého přežití.
- Výběr pacientů pro adjuvantní chemoterapii je stále ve stadiích výzkumu, rutinní použití biomarkerů se v současné době pro klinickou praxi nedoporučuje.

Karcinomy ovaria

- Pro selekci pacientů, kteří mohou mít benefit z určité cílené terapie, by mohla být nápomocnou proteomická technologie.
- Standardním, dobře tolerovaným režimem pro karcinom ovaria zůstává primární terapie s karboplatinou a paclitaxelem.
- Jakou terapii použít pro recidivující ovariální karcinom zůstane předmětem diskuzí až do doby identifikace specifických molekulárních cílů pro individuálního pacienta.

Jako průlomových bylo uvedeno 27 abstract, jako nejvýznamnější byly uvedeny:

Nová látka abirateron acetát (selektivní inhibitor CYP17 α -hydroxylasy) byla zkoumána v kombinaci s prednisonem vs. placebo v léčbě 1 195 nemocných s metastatickým pokročilým karcinomem prostaty. Celkové přežití prokázalo jasně přednost podání abirateronu před placebem (14,8 měsíců vs. 10,9). Výrazně byla zlepšena doba do progresu, PFS a odpověď v PSA.

Studie fáze 3, ICON 7 uvedla výsledky současného podání bevacizumabu a chemoterapie u žen s karcinomem ovaria, peritonea a Fallopiánské tuby. Za 12 měsíců sledování vývoj progresu ovariálního karcinomu byl redukován kombinací s bevacizumabem o 16 %. Studie OPTIMAL je první studií fáze III, která prokázala, že erlotinib je účinnější než standardní chemoterapie na základě platiny u EGFR pozitivních pacientů s NSCLC. Ve studii asijské populace byl po podání erlotinibu ve srovnání se standardní chemoterapií výrazně prodloužen PFS (13,1 vs. 4,6 měsíce). Procento léčebné odpovědi bylo zlepšeno, 83 % vs. 36 %. Ze současně sledovaných biomarkerů bylo prokázáno, že mutace EGFR exonu 19 je nejlepším prediktorem účinnosti, ostatní biomarkery benefit pro erlotinib vs. gemcitabin/karboplatina neidentifikovaly.

Everolimus prokázal významný pokrok v léčbě pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory. Ve studii 429 nemocných s progredujícími neuroendokrinními nádory, everolimus (orální inhibitor mTOR) byl podáván současně s oktreotidem LAR a srovnán s placebem + oktreotid LAR. Everolimus + oktreotid LAR prokázal ve srovnání se standardní chemoterapií vzestup v mediánu PFS o 5,1 měsíce. Jiná studie s 410 pacienty s pokročilými neuroendokrinními karcinomy pankreatu prokázala 65% redukci rizika progresu a vzestup o více jak 6 měsíců v mediánu PFS z 4,6 na 11 měsíců, když everolimus byl srovnáván s placebem.

Informace o pokrocích v léčbě některých nádorových lokalizací budou podány v dalších číslech.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hematooonkologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

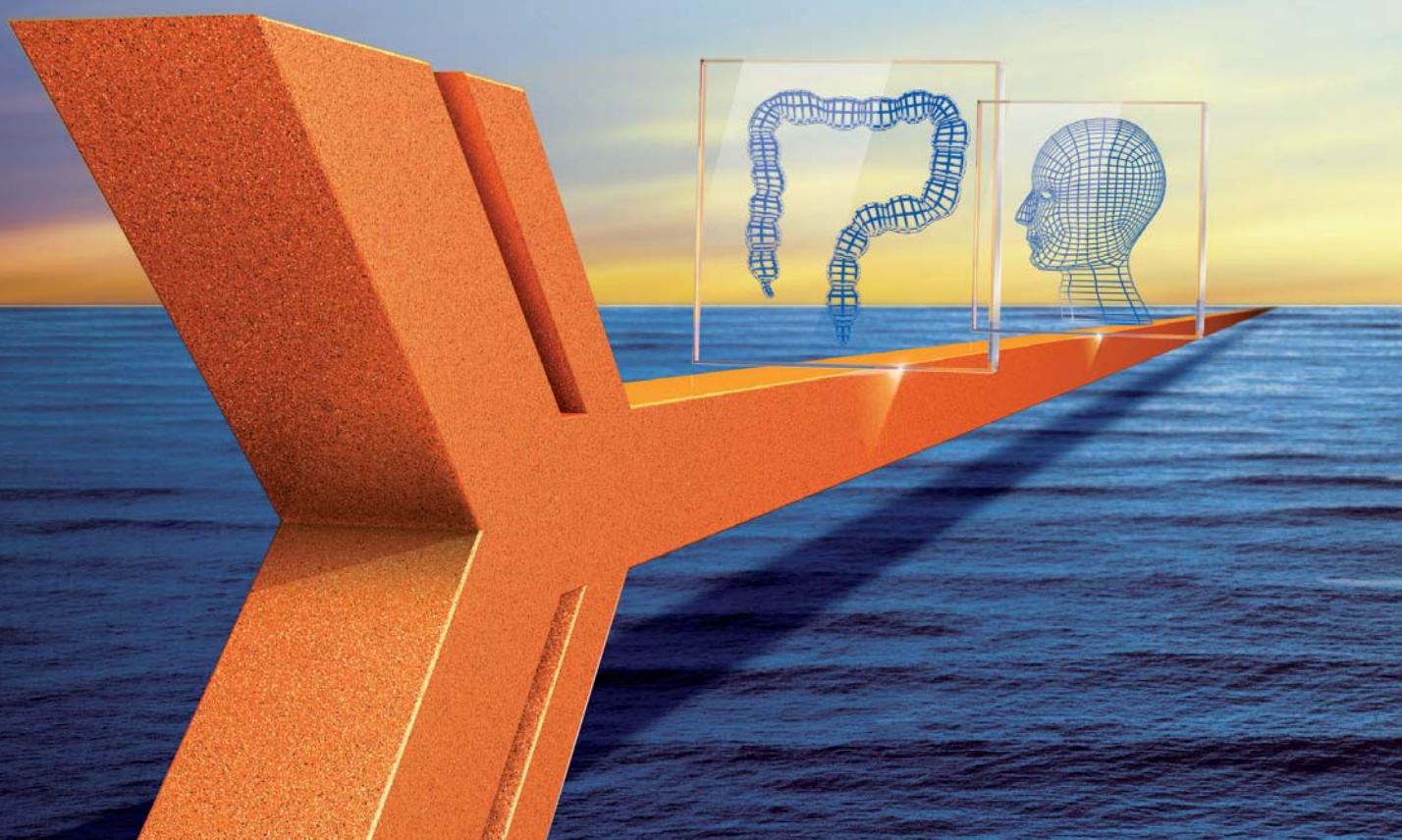
TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



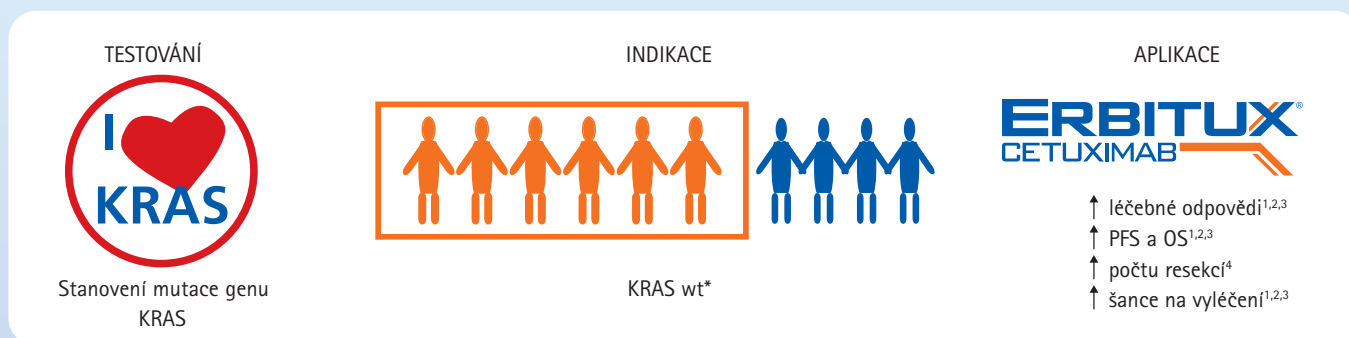
KRAS wt*

APLIKACE

- ↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
- ↑ PFS a OS^{1,2,3}
- ↑ počtu resekci⁴
- ↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU



ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-71.

3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. Eur J Cancer Suppl 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.

4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology 2010;11(1):38-47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

