

## Aktuálne z ASCO 2009

**V dňoch 29. mája až 2. júna 2009 sa v Orlande (USA) konal 45. kongres ASCO – Americkej spoločnosti klinickej onkológie. Je to najvýznamnejšie každoročné celosvetové fórum klinických onkológov. Tento rok sa niesol pod názvom „Personalizing Cancer Care“. o výber z najzaujímavejších prednášok a svoje postrehy sa s Vami podelia účastníci podujatia prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc. a MUDr. Marián Streško.**

**prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.**  
Slovenská onkologická spoločnosť  
SLS; Onkologický ústav sv. Alžbety,  
Bratislava

Program stretnutia je vždy veľmi bohatý a nebolo tomu inak ani tento rok. Prebieha paralelne v mnohých sekciách a v priebehu rokov sa posunul od čisto klinických tém k prezentácii predklinického výskumu a výskumu, ktorý sa od laboratória dostáva priamo k pacientovi – „*translational research*“. Odborná komisia ASCO vybrala štyri práce do „*Plenary session*“, ďalšie odznali vo forme prednášok, iné boli publikované vo forme posterov.

Jednou z prác, ktoré boli vybrané a odznali v rámci „*Plenary session*“, bola randomizovaná štúdia fázy II, ktorá porovnávala efektívnosť BSI-201 – poly (ADP-ribózo) polymeráza-1 (PARP 1) inhibítora v kombinácii s gemcitabínom a karboplatinou (GC) voči samotnému GC v liečbe metastatického triple-negatívneho karcinómu prsníka (TNBC). TNBC je definovaný neprítomnosťou hormónových receptorov a súčasne negatívnou HER-2. Vyznačuje sa agresívnym priebehom, vysokou mierou recidív, predovšetkým v prvých 2 – 3 rokoch ochorenia. Zároveň má niektoré spoločné molekulové a patogenetické charakteristiky s *BRCA1* asociovaným karcinómom prsníka. PARP1 je dôležitý (kritický) enzým bunkovej proliferácie a opravy DNA poškodenia. *BRCA*-deficientné bunky sú veľmi citlivé voči inhibícii PARP1. Preto je racionálne použitie PARP1 inhibítora v kombinácii s cytostatikami v liečbe tejto skupiny pacientok (TNBC). Pri porovnaní efektivity kombinácie chemoterapie s BSI-201 vs GC celkový klinický benefit dosiahol 62 % vs 21 % ( $p = 0,0002$ ), celkové odpovede (RR) 48 % vs 16 % ( $p = 0,002$ ), medián prežívania bez progresie (DFS) 6,9 mesiaca vs 3,3 ( $p < 0,0001$ ), celkové prežitie (OS) 9,2 mesiaca vs 5,7 ( $p = 0,0005$ ). Pri porovnaní toxického profilu oboch ramien štúdie sa nezaznamenali významné rozdiely. Dosažené výsledky boli dôvodom na rozhodnutie o iniciácii štúdie fázy III.

Ďalšou prezentovanou štúdiou, ktorá sa zaoberala PARP inhibítormi, bola štúdia fázy II, ktorá

sledovala efektívnosť perorálneho PARP inhibítora olaparibu. Do tejto štúdie boli zaradené pacientky s potvrdenými *BRCA1/BRCA2* mutáciami a mali recidivujúci a na chemoterapiu refraktérny karcinóm prsníka. Z predchádzajúcej štúdie fázy I bola stanovená maximálna tolerovateľná dávka 400 mg dvakrát denne (BID). V prezentovanej štúdii do fázy II bolo zaradených 54 pacientok, medián predchádzajúcich línii liečby bol 3. Pacientky boli zaradené na kontinuálnu liečbu perorálnym olaparibom v dávke 400 mg BID ( $n = 27$ ) alebo 100 mg BID ( $n = 27$ ). Nižšia dávka v minulosti dokázala efektívne inhibovať PARP. Najčastejším nežiaducimi účinkami stupňa (G) 1 až 3 boli slabosť, nauzea a vracanie. V skupine pacientok s vyšším dávkovacím režimom sa dosiaholo 11 (41 %) objektívnych odpovedí (1 kompletná remisia (CR) a 10 parciálnych odpovedí (PR)) a medián PFS bol 5,7 mesiaca. V ramene s nižšou dávkovanou liečbou bolo len 6 (22 %) PR a medián PFS bol 3,8 mesiaca. Autori na záver konštatovali, že olaparib sa dobre toleruje, v dávke 400 mg BID je efektívny v liečbe ťažko predliečených pacientok, ktoré majú na chemoterapiu refraktérny karcinóm prsníka s deficitom *BRCA*. Na základe uvedených výsledkov plánujú ďalšie klinické štúdie.

V ďalšej prednáške v rámci „*Plenary session*“ sa prezentovali výsledky štúdie RIBBON-1, ktorá sa zaoberala významom pridania bevacizumabu (B) ku kombinovanej chemoterapii v prvej línii liečby lokálne recidivujúceho alebo metastatického karcinómu prsníka. Do tejto randomizovanej placebo kontrolovanej klinickej štúdie fázy III bolo zaradených 1 237 pacientok, ktoré ešte nedostali chemoterapiu pre recidivujúci alebo metastatický karcinóm prsníka. Pacientky dostali buď B alebo placebo v kombinácii s kapecitabínom (Cape), taxánom (T) (nab-paklitaxel (Abraxane®) alebo docetaxel alebo kombináciu na báze antracyklínov (A). Výsledky boli hodnotené zvlášť pre kombinácie s Cape a A+T, obe s B alebo placebo. Pridanie B významne zlepšilo PFS o 31 % ( $p = 0,0002$ ) v Cape kombináciách a o 36 % ( $p < 0,0001$ ) v A+T kombináciách. Pre pacientky s merateľnou chorobou pridanie B prinieslo aj významné zlepšenie objektívnych

odpovedí v porovnaní s placebo, v Cape kombináciách 35,4 % vs 23,6 % a 51,3 % vs 37,9 v A+T kombináciách. Medián OS bol rovnako lepší pri pridaní B, 29 mesiacov vs 21 v Cape kombináciách a 25 vs 24 v A+T kombináciách. Rozdiely neboli štatisticky významné v žiadnom skupinovom porovnaní pre krátku dobu sledovania a ešte nízky počet udalostí (úmrť). Bezpečnosť a toxicita sa nelíšili od predchádzajúcich štúdií s B.

Z príspevkov o liečbe karcinómu kolonu sa očakávali výsledky štúdie NSABP C-08, ktorá sledovala význam pridania 1-ročného podávania bevacizumabu (B) k štandardnej kombinácii FOLFOX 12 cyklov v adjuvantnej liečbe štádií II a III karcinómu kolonu (CC). Táto kombinácia (FOLFOX + B) je štandardná v liečbe metastatického (CC). Cieľom štúdie bolo zistiť, či sledovaná kombinácia zlepší DFS. Do tejto veľkej multicentrickej štúdie bolo zaradených 2 600 pacientov v rokoch 2004 až 2006. Pacienti boli randomizovaní na 6 mesiacov liečby modifikovanou schémou FOLFOX (mFOLFOX6) alebo mFOLFOX6 + B. Kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná a pri mediáne sledovania (follow-up) 3 roky, nebol štatisticky významný rozdiel v DFS (HR = 0,89;  $p = 0,15$ ). Zistil sa však štatisticky významný prechodný benefit v DFS pri 1-ročnom sledovaní (HR = 0,6;  $p = 0,0004$ ) v ramene mFOLFOX6 + B. Z toho sa dá usudzovať, že pridanie B k štandardnej chemoterapii má význam, ale prínos B je limitovaný na obdobie jeho podávania. Dr. Wolmark preto odporúča zvažovať dlhšie podávanie adjuvantnej liečby B. Zároveň sa netrepežlivo očakávajú výsledky štúdie AVANT BO17920, ktorá má podobnú schému liečby.

**doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.**  
Onkologické oddelenie,  
Špecializovaná nemocnica sv.  
Svorada Zobor, Nitra

Dovolil by som si začať hneď svojim hlavným pocitom: „konečne satisfakcia za rok 2000 a E1594“. Je známe, že na ASCO 2000 prezentovaná štúdia E1594, porovnávajúca pri pokročilom/metastatickom nemalobunovom karcinóme pľúc (NMBKP) 4

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 252–254

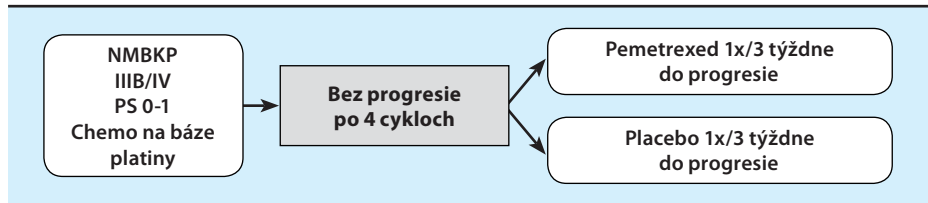
kombinácie vtedy najmodernejšej chemoterapie, priniesla sklamanie a nedokázala posunúť medián prežitia nad 12 mesiacov (1). Dôsledkom bolo tvrdenie, že „chemoterapia pri pokročilom NMBKP docielila vrchol svojich možností“, ktoré sa odvtedy opakuje už ako klišé v rôznych prednáškach a publikáciách. Nie je to celkom tak. Na konferencii ASCO 2009 boli publikované výsledky štúdie JMEN zameranej na udrživaciu liečbu pemetrexedom, ktoré menia situáciu, prinajmenšom u významnej časti pacientov. Dizajn štúdie je na obrázku 1.

K udrživacej liečbe pemetrexedom bolo randomizovaných 441 pacientov, k podávaniu placeba 222. Celková doba prežitia pri neskvamocelulárnom karcinóme: v študijnom ramene s pemetrexedom 15,5 mesiacov, v ramene s placebom 10,5 mesiacov. Celkové prežitie pri adenokarcinóme: 16,8 mesiacov v študijnom ramene s pemetrexedom, 11,5 mesiacov s placebom. Liečba pemetrexedom viedla aj k vyššiemu počtu odpovedí a k predĺženiu času do progresie ochorenia pri neskvamocelulárnom karcinóme, resp. pri adenokarcinóme. Pri skvamocelulárnom karcinóme efektívnosť pemetrexedu nebola zistená (2). O výsledkoch štúdie sa dá diskutovať z rôznych aspektov. Faktom však je, že medián prežitia pri liečbe pokročilého metastatického adenokarcinómu pľúc v ramene s pemetrexedom bol takmer 17 mesiacov – do ASCA 2009 bezprecedentný výsledok. O jeho význame svedčí aj to, že v čase písania tohto článku (koniec júla 2009) bola už schválená indikácia pemetrexedu k udrživacej liečbe pokročilého/metastatického neskvamocelulárneho, resp. iného než prevažne skvamocelulárneho NMBKP regulačnými orgánmi a to FDA aj EMEA.

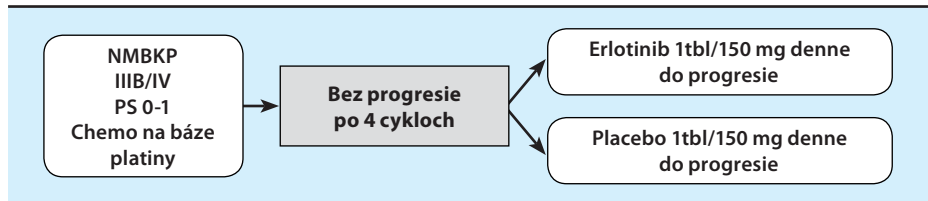
Ďalšie dve štúdie publikované na ASCO 2009, ktoré zrejme zmenia paradigmy liečby pokročilého/metastatického NMBKP, sú SATURN a TITAN. Dizajn štúdie SATURN je na obrázku 2.

V tejto štúdii boli pacienti liečení štandardnou chemoterapiou na báze platiny (bez bevacizumabu) a po podaní 4 cyklov chemoterapie, v prípade, že nedošlo k progresii, randomizovaní k udrživacej liečbe erlotinibom (438) alebo placebom (451). Hlavným cieľom štúdie bolo predĺženie doby do progresie ochorenia. Mimoriadny význam tejto štúdie spočíva aj v tom, že jednou z podmienok pre zaradenie bola histologická vzorka a tak bolo možné po prvýkrát prospektívne analyzovať potencionálne biomarkery. Štúdia splnila svoj cieľ a preukázala predĺženú dobu do progresie v celej skupine pacientov (HR = 0,71; 95 % CI = 0,62 – 0,82,  $p < 0,0001$ ), ako aj v analyzovaných podskupinách – pri adenokarcinóme a aj pri epidermoidnom karcinóme, u pacientov s EGFR mutáciami a aj bez nich, u pacientov bez K-RAS mutácií ale aj s K-RAS mutáciami, atď. Spomenul by som hlavne výsledky

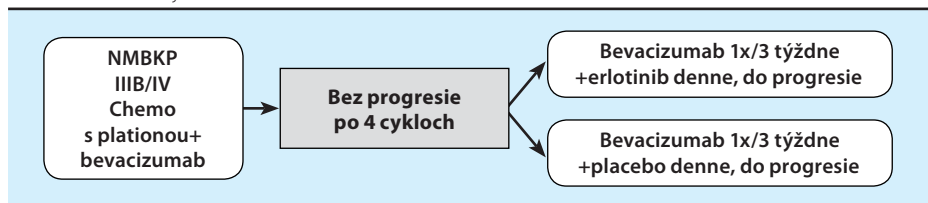
**Obrázok 1.** Dizajn štúdie JMEN.



**Obrázok 2.** Dizajn štúdie SATURN.



**Obrázok 3.** Dizajn štúdie ATLAS.



u pacientov s mutáciami EGFR – tu bola redukcia rizika progresie HR = 0,1 (!!! – skutočne úžasné) a 95 % interval spoľahlivosti: 0,04 – 0,25. A ešte skutočnosť, že mutácie K-RAS nemali negatívny vplyv na výsledky liečby erlotinibom – pri K-RAS mutovanom HR = 0,77, pri K-RAS bez mutácií HR = 0,70 (3). To je upokojujúca informácia a naznačuje, že aktuálne používanie erlotinibu bez analýzy mutačného stavu K-RAS v bežnej praxi je úplne v poriadku. Čo sa týka štúdie ATLAS zameranej na význam pridania erlotinibu k udrživacej liečbe bevacizumabom u pacientov, ktorí v prvej línii dostávali chemoterapiu na báze platiny s bevacizumabom (dizajn štúdie je na obrázku 3) – najzaujímavejšou skutočnosťou je, že štúdia musela byť predčasne ukončená pre zjavnú prevahu pridania erlotinibu. Hlavný cieľ bol preukázať predĺženie doby do progresie s erlotinibom o 25 % a ten bol dosiahnutý predčasne. Pomer rizika progresie bol kombináciou bevacizumab a erlotinib v porovnaní s kombináciou bevacizumab a placebo preukazne redukovaný: HR = 0,722 (95 % CI: 0,592 – 0,881),  $p = 0,0012$ .

ASCO 2009 prinieslo skutočne mimoriadny počet významných prác týkajúcich sa všetkých aspektov liečby karcinómu pľúc. Podľa môjho názoru sú vyššie spomenuté štúdie na prvých troch miestach v rebríčku významnosti pre klinickú prax (bez toho, že by som chcel určovať ich poradie). S ďalšími zaujímavými prácami sa čitateľa Onkológie určite ešte budú môcť zoznámiť v niektorom z ďalších čísel časopisu.

#### Literatúra u autora

#### MUDr. Marián Streško Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, NsP Nitra

Karcinóm ovária patrí medzi najzhubnejšie gynekologicko - onkologické ochorenia. Nové poznatky, ktoré boli prezentované na tohtoročnom ASCO 2009 v Orlande, môžu zlepšiť starostlivosť o pacientky s týmto vážnym ochorením.

Chemoterapia platina a paklitaxel je štandardnou liečbou pokročilého karcinómu ovária. Nie je však isté, aký je vzťah medzi časom od operácie do začatia chemoterapie a výslednou efektívnosťou chemoterapie. Na túto otázku sa snažil nájsť odpoveď vo svojej práci Dr. Mahner. Analyzoval celkovo 3326 pacientov zo štúdií AGO OVAR 3,5,7, ktoré sa uskutočnili od roku 1995 do roku 2002. Pri analýze celého súboru nebol zistený vzťah medzi časom do začatia chemoterapie a efektívnosťou chemoterapie. V podskupine pacientok, ktoré nemali žiadnu reziduálnu chorobu po operácii, bol štatisticky významný vzťah medzi skorým začatím chemoterapie a zlepšením celkového prežívania ( $p = 0,022$ ). Význam tejto štúdie je v tom, že po prvýkrát bolo dokázané, že odkladanie chemoterapie môže znížiť šancu na celkové vyliečenie.

Zvýšená hladina onkomarkeru Ca 125 môže niekoľko mesiacov vopred signalizovať recidívu ochorenia. Štúdia OV0/55955 skúmala, či pacientky, u ktorých sa začne aplikovať chemoterapia len na základe zvýšenej hladiny onkomarkeru, budú

mať lepšie výsledky ako tie pacientky, u ktorých sa počká až do klinických prejavov ochorenia. Bolo analyzovaných celkovo 1442 pacientok a nebol zistený žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi oboma skupinami. Záver tejto štúdie bol veľmi významný a spochybil význam monitorovania pacientok pomocou onkomarkeru Ca 125 po ukončení primárnej liečby.

Prognostickým biomarkerom sa venuje veľká pozornosť, pretože umožňujú cielenejšiu liečbu a zlepšenie celkových výsledkov. Mikrotubulárny proteín *tau* bol identifikovaný ako marker odpovede na liečbu paklitaxelom u karcinómu prsníka. V Smoterovej štúdií bolo dokázané, že *tau* proteín je významný prediktívny faktor aj u ovariálneho karcinómu. Bolo analyzovaných celkovo 74 pacientok s ovariálnym karcinómom. 25,7 % pacientok bolo analyzovaných ako *tau* negatívne a 74,3 % ako *tau* pozitívne. Dvojročné prežívanie bez progresie ochorenia bolo u *tau* negatívnych pacientok 75 % a len 30,6 % u *tau* pozitívnych pacientok.

### Prvolíniová liečba

Dr. Dawood prezentoval veľmi zaujímavú prácu o vplyve paklitaxelu na celkové prežívanie

u pacientok s karcinómom ovária v štádiu III, IV. Cieľom tejto štúdie bolo posúdenie, či paklitaxel od FDA schválenia do prvej a druhej línie karcinómu ovária zlepšil celkové prežívanie. Celkovo bolo analyzovaných 8 267 pacientok v štádiu III a 10 746 pacientok v štádiu IV. Pacientky boli rozdelené podľa času diagnózy na tri skupiny. Na skupinu pred schválením paklitaxelu do roku 1992, na skupinu od roku 1992 do 1998 – obdobie schválenia paklitaxelu do 2. línie a na skupinu po roku 1998 – schválenie paklitaxelu do 1. línie. V štádiu III bolo zistené štatisticky významné zlepšenie – dvojročné celkové prežívanie v paklitaxelovej skupine (64 %, 68 % a 70 % pre 1,2,3 skupinu,  $p < 0,0001$ ). V štádiu IV rozdiel v dvojročnom prežívaní nebol štatisticky významný (39 %, 41 %, a 42 % pre skupinu 1, 2, 3,  $p = 0,19$ ).

Pokusy o zvýšenie efektivity štandardnej chemoterapie platina a paklitaxel pridaním ďalšej látky boli zatiaľ bez väčšieho úspechu. Jednou z nových možností zvýšenia efektivity sú COX-2 inhibítory. V štúdiách *in vitro* je COX-2 antigén prítomný vo zvýšených koncentráciách u ovariálneho karcinómu a jeho blokácia viedla k spomaleniu nádorového rastu. V Reynersovej

štúdií pacientky s pokročilým karcinómom ovária dostali chemoterapiu docetaxel a karboplatina v počte 6 – 9 cyklov. Potom boli pacientky randomizované na skupinu, ktorá dostávala celecoxib, nový inhibítor COX-2 v trvaní liečby maximálne 3 roky a na skupinu bez ďalšej liečby. Pridanie celecoxibu síce nevedlo k zvýšenej efektívnosti chemoterapie, ale pridanie celecoxibu viedlo k nižšej neurotoxícite chemoterapie.

### Druholíniová liečba

Pacientky, ktoré majú recidívu do 6. mesiacov od ukončenia platinovej chemoterapie, majú zlú prognózu. Nová nádej v liečbe týchto pacientok je patupilone, ktorý postihuje mikotubuly nádorových buniek. Do Smitovej štúdie bolo zaradených 113 pacientok. Významnou mierou do tejto štúdie prispelo aj Slovensko (jej spoluautormi sú MUDr. J. Šufliarsky a doc. MUDr. M. Wagnerová, CSc.). Patupilone dosiahol odpoveď u 7,1 % pacientok a stabilizáciu ochorenia u 41 % pacientok s veľmi dobrou toleranciou liečby.

Napriek pokrokom v liečbe karcinómu ovária, na prelomové informácie, ktoré by viedli k výraznejšiemu zlepšeniu prognózy, musíme ešte stále čakať.

## Správa zo schôdze výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS Bratislava, Národný onkologický ústav, 15. 6. 2009

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 254

### Prítomní:

Andrašina Igor, Bella Vladimír, Beržinec Peter, Bolješíková Elena, Malec Vladimír, Makaiová Izabela, Mardiak Jozef, Šálek Tomáš, Špánik Stanislav, Šufliarsky Jozef; člen revíznej komisie: Hrubý Richard.

### Ospravedlnení:

Kaušitz Juraj, Koza Ivan, Packáň Tibor, Sorkovská Dagmar, Wagnerová Mária

Na začiatku prebehlo stretnutie so zástupcami Spoločnosti revízneho lekárstva (MUDr. Dušan Michalička, PhD, MPH – prezident, MUDr. Dagmar Zlínka – vedecký sekretár). Dohodnutá bola spolupráca Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) pri príprave druhého dňa programu XIV. Slovenskej konferencie revízneho lekárstva SLS a súčasne X. Slovensko-českej konferencie revízneho lekárstva, 21. – 23. októbra 2009, SÚZA, Bratislava. Zameranie bude na tri nádorové ochorenia: karcinóm prsníka, hrubého čreva,

obličky a na to, čo robí problémy revíznym lekárom a čo onkológom. Koordinátorom za SOS bude docentka Bolješíková.

Následne docent Mardiak, predseda SOS, uviedol ďalší program schôdze. Výbor SOS odsúhlasil:

1. Vydávanie časopisu Onkológia v spolupráci s SOS a uvádzanie tejto skutočnosti v časopise.
2. Poskytnutie finančnej pomoci organizátorom IV. Kongresu Slovenskej spoločnosti pre gynekologickú endoskopiu.
3. Odbornú garanciu SOS pre pripravované MEDIFÓRUM s témou karcinóm obličky.
4. Spoluprácu a podporu pri organizácii Košických chemoterapeutických dní 2009.
5. Bardejovské onkologické dni (jún 2010, s témou karcinóm pľúc), organizované VOÚ Košice a POKO Bardejov ako podujatie SOS.

Prediskutovaný bol predbežný program Bratislavských onkologických dní (BOD) 2009, venovaných adjuvantnej terapii. Výbor vyžiada informáciu o príprave „Best of ASCO 2009“.

Docent Andrašina predniesol informáciu o požiadavke z MZ SR na onkológov (SOS) pripraviť návrh Národného onkologického programu. Docent Andrašina navrhol v hrubých rysoch koncept prípravy materiálu, ktorý žiada MZ SR dopracovať do konca júna 2009.

Výbor SOS s platnosťou od 1. júla 2009 bude požadovať od organizátorov odborných podujatí, ktorí majú záujem o odbornú garanciu SOS (pre podujatia celoslovenského významu), poplatok 500 € určený pre SOS, určený na pokrytie prípravy (prezentácie dvoch posterov doc. Beržinca a spoluautorov na 13. Svetovej konferencii o rakovine pľúc v San Franciscu, USA a 500 € pre primára Šufliarskeho za spoluautorstvo článku v Journal of Clinical Oncology.

Ďalšia schôdza výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti sa uskutoční počas konania Bratislavských onkologických dní.

Zapísal: doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.