

Správy z podujatia ASCO Chicago 2014

V dňoch 30. mája až 3. júna 2014 sa v Chicagu konalo „okružle“ 50. každoročné stretnutie „ASCO – American Society of Clinical Oncology“. Ako každý rok, aj teraz sa na ňom zúčastnilo veľa onkológov z celého sveta, aby si vypočuli najnovšie výsledky klinických štúdií, nové poznatky z experimentálnej onkológie, ktoré sa začínajú uplatňovať v klinickej praxi – „translational research“.

Gastrointestinálne malignity

Prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.



Problematika nádorov tráviaceho traktu (GIT) je vždy jednou z kľúčových. V sekcii GIT (kolorektálny karcinóm) sa aj tento rok prezentovalo veľké množstvo zaujímavých informácií v rôznych sekciiach prednášok a posterov.

Určite najviac očakávanou bola správa o výsledkoch klinickej štúdie CALGB/SWOG 80405, ktorá zaznela v rámci „plenary session“ (Abstract LBA3). Išlo totiž o jednu z mála štúdií, ktorá porovnávala priamo chemoterapiu (CHT) s bevacizumabom (bev.) vs. chemoterapiu s cetuximabom (cet.).

Na lepšiu orientáciu je nevyhnutné uviesť aj okolnosti, históriu a úskalia prezentovanej štúdie. Klinická štúdia sa začala v roku 2004, keď dostali oba biologické lieky schválenie na použitie do klinickej praxe, bevacizumab do prvej a cetuximab do 2. a 3. línie liečby metastatického kolorektálneho karcinómu (CRC). Nábor sa začal v novembri 2005. Zaradených bolo 1 137 pacientov, ktorí dovtedy neboli liečení pre metastatický CRC. Pri začiatku štúdie neboli pacienti selektovaní podľa stavu KRAS a jedno liečebné rameno obsahovalo kombináciu bevacizumab + cetuximab. Neskôr v priebehu štúdie pod vplyvom nových faktov a skutočností sa vyšetroval stav KRAS mutácie a do vlastného hodnotenia boli zaradení pacienti, ktorí boli KRAS wild-type (KRAS wt) z pôvodne zaradených pacientov a pacienti KRAS wt (kodón 12 a 13) po úprave klinickej štúdie. Rameno s kombináciou bevacizumab + cetuximab bolo pri úprave štúdie (nábor zastavený v októbri 2009) zrušené. Pôvodne plánovaný počet pacientov, ktorí mali byť zaradení do štúdie, bol 2 900. Primárnym cieľom bolo porovnanie celkového prežívania (OS), sekundárne ciele boli porovnanie odpovede (ORR), prežívania bez progresie (PFS), času do zlyhania liečby (TTF) a trvanie odpovede (DTR). Ďalšími cieľmi bolo porovnanie toxicity a sledovanie „konverzie“ pôvodne neresekabilných pacientov na resekabilných.

Dôležitou charakteristikou štúdie je, že išlo o akademickú a verejnú (publicly funded research) klinickú štúdiu, kde organizátormi boli Cancer and

Leukemia Group B (CALGB), Southwest Oncology Group (SWOG) a sponzormi boli National Cancer Institute, National Institutes of Health a zainteresované farmaceutické firmy. Výsledky, ktoré boli prezentované, sú len prvé a čiastkové, mnohé ďalšie analýzy budú nasledovať.

Systém randomizácie bol dvojstupňový. Najprv boli pacienti stratifikovaní na chemoterapiu, buď kombinácia FOLFOX alebo FOLFIRI (výber podľa lekára) a následne randomizovaní na pridanie bevacizumabu alebo cetuximabu do kombinácie. Keďže štúdia prebiehala v USA, 73,4 % pacientov dostalo kombináciu FOLFOX a 26,6 % FOLFIRI. Medián veku pacientov bol 59 rokov, 61 % boli muži, medián dĺžky sledovania bol 24 mesiacov.

Najdôležitejšími výsledkami je porovnanie OS, 29 mesiacov bevacizumab + CHT vs. 29,9 mesiaca cetuximab + CHT (HR 0,925; p = 0,34). Tomu zodpovedá aj porovnanie PFS, 10,8 mesiaca vs. 10,4 (HR 1,04; p = 0,55). Pacienti liečení FOLFOX mali medián OS pri kombinácii s cetuximabom 30,1 mesiaca vs. 26,9 pri kombinácii s bevacizumabom (HR 0,9; p = 0,09). Pacienti liečení FOLFIRI mali medián OS pri kombinácii s bevacizumabom 33,4 mesiaca vs. 28,9 s cetuximabom (HR 1,25; p = 0,28). Problém je so závermi porovnania FOLFOX vs. FOLFIRI pre výrazný nepomer zaradených pacientov. Časť pacientov, 124 (10,9 %), dosiahli po chirurgickej liečbe a štúdiovej liečbe medián OS viac ako 5,5 roka. V klinickej štúdiu sa nezaznamenali žiadne prekvapujúce alebo neočakávané prejavy toxicity. Z prejavov toxicity stupňa 3 a viac mali pacienti s bevacizumabom najčastejšie hypertenziu (7 %), GIT príhody (2 %); pacienti s cetuximabom kožnú toxicitu (7 %) a hnačku (11 %).

Pri celkovom hodnotení prezentovanej klinickej štúdie treba upozorniť na niektoré okolnosti: mnohé výsledky, respektíve hodnotenia ešte nie sú k dispozícii (ORR, trvanie liečby, počet „konverzií“, následná liečba po progresii – absolvovalo ju 88 % pacientov), v štúdiu sa bral do úvahy len stav KRAS mutačného stavu (kodón 12 a 13), kde je asi 40 % pacientov s mCRC, v súčasnosti analýza RAS mutačného stavu rozširuje počet na 45 %.

Predbežné závery sa dajú zhrnúť do dvoch konštatovaní:

- V prvej línii liečby metastatického CRC KRAS wt sú k dispozícii dve kombinácie cytostatickej liečby (FOLFOX a FOLFIRI), ktoré sa

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 261–264

môžu kombinovať s dvoma biologikami (bevacizumab, cetuximab)

- Pri využití súčasných možností liečby v sekvencii sa posúva medián OS k hranici okolo 30 mesiacov

V rámci prezentácii nádorov GIT (kolorektálna sekcia) boli publikované aktualizované údaje dvoch klinických štúdií s cetuximabom.

Pre klinickú štúdiu „Crystal“ (klinická štúdia f. III FOLFIRI +/- cetuximab) spätne analyzovali vzorky pacientov na prítomnosť mutácií génu KRAS (okrem kodónov 12/13 exón 2 ešte ďalšie exóny 3 a 4) a 6 kodónov génu NRAS (exóny 2, 3 a 4) a prehodnotili dosiahnuté výsledky. Nové RAS mutácie malo 15 % pacientov s pôvodne KRAS wt nádormi. Záver potvrdzuje význam RAS mutácií ako prediktívneho faktora. Vo všetkých sledovaných cieľoch (ORR, PFS, OS) mali pacienti s nemutovaným „wild-type“ RAS ochorením signifikantne lepšie výsledky pri pridaní cetuximabu k FOLFIRI. Pacienti s „novými“ RAS mutáciami mali podobné výsledky, či dostávali cetuximab k chemoterapii alebo samotnú CHT. Jednoznačný záver je, že pacienti s RAS wt nádormi majú benefit z pridaní cetuximabu ku kombinácii FOLFIRI v prvej línii liečby mCRC a pacienti s akoukoľvek RAS mutáciou benefit nemajú. Výber pacientov pre liečbu cetuximabom sa musí riadiť prediktívnymi faktormi.

Pre klinickú štúdiu „Opus“ (klinická štúdia f. II FOLFOX +/- cetuximab) spätne analyzovali vzorky pacientov na prítomnosť mutácií génu KRAS (okrem kodónov 12/13 exón 2 ešte ďalšie exóny 3 a 4) a 6 kodónov génu NRAS (exóny 2, 3 a 4) a prehodnotili dosiahnuté výsledky. Nové RAS mutácie malo 26 % pacientov s pôvodne wKRAS nádormi. Záver potvrdzuje význam RAS mutácií ako prediktívneho faktora. Problémom interpretácie tejto štúdie je to, že je štúdiou f. II, s pomerne malým počtom zaradených pacientov a význam „nových“ RAS mutácií ani nie je možné jednoznačne hodnotiť pre malý počet pacientov. Nová analýza potvrdila pôvodné výsledky v tom, že pacienti s nemutovaným „wild-type“ RAS ochorením mali signifikantne lepšie výsledky ORR a trend k lepšiemu PFS a OS (bez štatistickej signifikancie) pri pridaní cetuximabu k FOLFOX. Pacienti s akýmkoľvek RAS mutáciami mali jednoznačne horšie výsledky pri pridaní cetuximabu ako pri samotnej chemo-

terapii. Jednoznačný záver je, že pacienti s RAS wt nádormi majú benefit z pridania cetuximabu ku kombinácii FOLFOX (ORR, PFS) v prvej línii liečby mCRC a pacienti s akoukoľvek RAS mutáciou benefit nemajú, ba dosahujú horšie výsledky. Výber pacientov pre liečbu cetuximabom sa jednoznačne musí riadiť prediktívnymi faktormi.

Liečba metastatického kolorektálneho karcinómu je paliatívna liečba. Nie všetci pacienti dosiahnu významné zlepšenie prežívania alebo možnosť operácie primárne inoperabilného nádoru. Využime všetky doteraz známe prediktívne faktory, aby sme vybrali „najlepších“ pacientov a pre nich najlepšiu liečbu. Mnoho (možno oveľa viac, ako tušíme) stále nevieme, tak využime aspoň to, čo už vieme.

Genitourinárne malignity

MUDr. Mária Rečková



Aj tento rok boli na výročnej konferencii Americkej onkologickej spoločnosti (ASCO) prezentované výsledky viacerých dôležitých klinických štúdií. V súčasnom prehľade sa budem venovať vybraným

prácam z oblasti genitourinárnych malignít, ktoré už tradične bývajú rozdelené do dvoch hlavných skupín, a to do skupiny zaoberajúcej sa karcinómom prostaty a do skupiny neprostatických malignít.

V prácach týkajúcich sa neprostatických malignít dominovali práce týkajúce sa **karcinómu obličky (RCC)**. Zaujímavé výsledky boli prezentované v prácach skúmajúcich anti-PD-1 (programmed-death 1), nivolumab u pacientov s metastatickým RCC (mRCC). V randomizovanej štúdií fázy II Motzera a kol. (1) boli skúmané rôzne dávky nivolumabu u 168 predliečených pacientov s mRCC, pričom > 70 % pacientov bolo predliečených ≥ 2 liečebnými líniami. Primárny cieľ štúdie bolo prežitie bez progresie (PFS), ktoré sa na rôznych dávkových hladinách pohybovalo od 2,7 do 4,2 mesiaca (m), čo nie sú významné výsledky, avšak významná bola dosiahnutá dĺžka mediánu celkového prežívania (mOS), ktorá sa pohybovala v rozmedzí od 18,2 m do 25,5 m. Nebola pozorovaná liečebná odpoveď v závislosti od liečebnej dávky v primárnom ciele (PFS) a nežiaduce účinky nivolumabu boli tolerovateľné (stupeň toxicity 3 a 4 sa vyskytoval u 5 až 17 % pacientov).

Druhou, podobnou štúdiou s nivolumabom bola randomizovaná klinická štúdia u 91 pacientov, ktorá bola hlavne biomarkerovou štúdiou, pričom cieľom bolo preskúmať mechanizmus pôsobenia nivolumabu (2). Použité boli čerstvé bioptické vzorky u pacientov pred liečbou nivolumabom a počas

jeho liečby. V štúdií boli použité obdobné dávkové hladiny nivolumabu ako v štúdií Motzera a kol., avšak do štúdie boli zahrnutí aj nepredliečení pacienti. Celkové liečebné odpovede (ORR) sa pohybovali od 9 do 23 % (u 24 nepredliečených pacientov bolo ORR 13 %) a 24-týždňové PFS bolo 36 %. Hlavným cieľom štúdie bola biomarkerová časť štúdie, pričom počas liečby nivolumabom bola pozorovaná zvýšená nádorová lymfocytová infiltrácia a zvýšená sérová hladina chemokínov. Numericky vyššie ORR (22 % vs. 8 %) bolo pozorované u pacientov s PD-L1 pozitívnymi nádormi, avšak odpovede boli pozorované aj u pacientov s PD-L1 negatívnymi nádormi.

Na konferencii boli prezentované aj klinické štúdie s kombinovanou liečbou nivolumabu, ktoré preukázali významné klinické odpovede prevažne v predliečenej skupine pacientov (43 % – 52 %), avšak v štúdií fázy I skúmajúcej kombináciu nivolumabu so sunitinibom alebo pazopanibom bola pozorovaná výrazná toxicita stupňa 3 a 4 (60 % – 71 %), hlavne zvýšenie ALT, hypertenzia a hyponatremia v kombinácii so sunitinibom a zvýšenie AST/ALT a únava v kombinácii s pazopanibom (3). V štúdií fázy I skúmajúcej bezpečnosť kombinácie nivolumabu a ipilimumabu (ipi) boli nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 pozorované v 43 % (19 pacientov) a dosiahnuté liečebné odpovede boli u 19 – 39 % pacientov v závislosti od dávky ipilimumabu, a tak táto kombinácia je v súčasnosti považovaná za tolerovateľnú s povzbudivými liečebnými výsledkami (4).

Ďalšou dôležitou štúdiou zaoberajúcou sa liečbou pacientov s mRCC bola štúdia porovnávajúca sunitinib a everolimus v liečbe nesvetlobunkového metastatického RCC (5). V štúdií boli pacienti v prípade progresie liečenia alternatívnym liekom, teda everolimom, alebo sunitinibom. Primárnym cieľom bolo PFS, pričom nebol zistený štatisticky významný rozdiel v sledovaných liečebných ramenách. Trend pre zlepšené OS bol pozorovaný v prípade ramena s použitím sunitinibu v prvej liečebnej línii.

Zaujímavá a doteraz najväčšia uskutočnená štúdia u pacientov s metastatickým alebo inoperabilným adrenokortikálnym karcinómom (ACC) bola klinická štúdia fázy III s cieľnou liečbou porovnávajúca inhibítor receptora pre inzulínový rastový faktor, linsitinib a placebo v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (6). IGFR je exprimovaný približne u 90 % pacientov s ACC. Do štúdie boli zaradení pacienti po jednej alebo dvoch líniiach chemoterapie. Primárnym cieľom bolo OS. Štúdia bola negatívna a nebol zistený štatisticky významný rozdiel OS a zlepšené neboli ani sekundárne sledované ciele, PFS a ORR. Na ramene s linsitinibom však

bola u 3 pacientov pozorovaná parciálna remisia a u 8 pacientov bolo predĺžené PFS na viac ako 100 dní. Žiadna odpoveď nebola pozorovaná u pacientov na liečebnom ramene s placebom.

V liečbe karcinómu močového mechúra (MM) bola dôležitou prezentovanou prácou adjuvantná štúdia, štúdia EORTC fázy III u pacientov po cystektómii pre karcinóm MM s vysokým rizikom, ktorá skúmala včasnú chemoterapiu v zložení 4 liečebných cyklov a odloženú adjuvantnú chemoterapiu v čase relapsu v zložení 6 liečebných cyklov. Použité mohli byť režimy: GC (gemcitabín + cisplatina), MVAC (metotrexát + vinblastín + adriamycín + cisplatina) alebo HD-MVAC (vysoкодávkovaný MVAC). Primárnym cieľom bolo OS. Výsledky pre primárny cieľ neboli štatisticky významné, i keď numericky dlhšie pre včasnú liečbu s pomerom rizík (HR) 0,78 (95 % interval spoľahlivosti (CI): 0,56 – 1,08; $p = 0,13$). Medián OS bol 6,75 roka pre včasnú a 4,6 roka pre odloženú adjuvantnú chemoterapiu a 5-ročné OS bolo 53,6 % pre včasnú a 47,7 % pre odloženú adjuvantnú chemoterapiu. Štatisticky významný rozdiel v prospech včasnej adjuvancie bol pre sekundárny cieľ, ktorým bolo PFS (2,9 roka vs. 0,9 roka). Problémom v štúdií bol nízky nábor pacientov, ktorý mal vplyv na nedostatočnú štatistickú silu štúdie na hodnotenie primárneho cieľa štúdie. Z iníciaľne plánovaných 1 344 pacientov bol pri nízkom nábere pacientov uskutočnený amendment štúdie s plánom zaradenia 660 pacientov, avšak štúdia bola nakoniec ukončená z dôvodu nedostatočného náboru so zaradením iba 284 pacientov (7). V nedávno publikovanej metaanalýze 9 randomizovaných štúdií skúmajúcich adjuvantnú chemoterapiu u 945 pacientov s karcinómom MM bol preukázaný štatisticky významný benefit pre celkové prežitie v prospech adjuvancie s HR 0,77 (95 % CI: 0,59 – 0,99; $p = 0,049$), pričom najväčší benefit mali pacienti s pozitívnymi lymfatickými uzlinami.

Ďalšou dôležitou prezentovanou prácou bola štúdia fázy II skúmajúca efekt duálneho anti-VEGF a MET tyrozínkinázového inhibítora (TKI), cabozantinibu u pacientov s metastatickým urotelovým karcinómom. Dosiahnuté preliminárne výsledky poukazujú na účinnosť cabozantinibu v tejto skupine pacientov s dosiahnutými celkovými odpoveďami 13 %, PFS 4 mesiacov a OS 7 mesiacov. Cieľom práce bola biomarkerová štúdia. Pozorovaná bola spojitosť medzi nízkou hladinou regulačných T-lymfocytov (Treg) a lepšou liečebnou odpoveďou, a zvýšená expresia PD1 na Treg bola pozorovaná po liečbe s cabozantinibom. Perspektívne by tak mohla mať význam iníciaľna liečba s cabozantinibom

s modulujúcim efektom na imunitný systém s následným použitím anti-PD-1/PD-L1 liečby (8).

Dôležitou prácou bola štúdia fázy I skúmajúca účinnosť PD-L1 inhibítora, MPDL3280A u pacientov s platina-refraktérnym metastatickým karcinómom MM (9). Títo pacienti majú veľmi zlú prognózu s mediánom OS od 6 do 10 mesiacov. V štúdiu boli dosiahnuté dosiaľ najvyššie celkové odpovede v 2. línii, pričom odpovede korelovali s imunohistochemickou pozitivitou (IHC) PD-L1, 40 % pri IHC 2+, 50 % pri IHC 3+, 13 % pri IHC 1+ a 8 % pri IHC 0. Dôležitá je nízka pozorovaná toxicita stupňa 3 a 4 (4 %) a u liečených pacientov neboli pozorované žiadne imunitné nežiaduce účinky (8). V máji 2014 bol MPDL3280A označený úradom FDA (Food and Drug Administration) za prelomovú liečbu karcinómu močového mechúra a v súčasnosti prebieha klinická štúdia s 300 pacientmi s karcinómom MM s týmto liečivom.

Z oblasti liečby pacientov s **karcinómom prostaty** bola veľmi zaujímavou štúdiou s vplyvom na bežnú klinickú prax randomizovaná klinická štúdia fázy III CHAARTED (E3805), ktorá porovnávala chemohormonálnu a hormonálnu liečbu u pacientov s karcinómom prostaty bez predchádzajúcej hormonálnej liečby (10). Je známe, že pacienti s metastatickým postihnutím viscerálnych orgánov, viacpočetným skeletálnym postihnutím a postihnutím extraaxiálneho skeletu majú horšiu prognózu. Docetaxel je jedným z liekov, pri ktorom bolo preukázané zlepšenie OS u pacientov s hormón-refraktérnym karcinómom prostaty. Iničiálne mohli byť do štúdie CHAARTED zaradení iba pacienti s veľkým objemom ochorenia, ktoré bolo definované ako prítomnosť viscerálnych metastáz, počet kostných metastáz viac ako 4, z ktorých aspoň jedna musela byť prítomná v lokalizácii mimo panvy a/alebo axiálneho skeletu. Neskôr bolo povolené do štúdie zaraďovať aj pacientov s malým objemom ochorenia. Do štúdie bolo zaradených 790 pacientov s hormón-senzitívnym karcinómom prostaty. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežítie, ktoré pri mediáne sledovania 29 mesiacov bolo štatisticky signifikantne dlhšie v ramene s docetaxelom (57,6 mesiaca vs. 44 mesiaca; HR = 0,61, 95 % CI: 0,47 – 0,80; p = 0,0003). V podskupinách bol benefit pridania docetaxelu zjavne vyšší v skupine pacientov s veľkým objemom ochorenia (49,2 mesiaca vs. 32,2 mesiaca; HR = 0,60, 95 % CI: 0,45 – 0,81; p = 0,0006) oproti skupine pacientov s malým objemom ochorenia, kde medián celkového prežítia pri mediáne sledovania nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien a pomer rizík nedosiahol štatistickú signifikanciu (HR = 0,63, 95 % CI: 0,34 – 1,17; p = 0,1398). Štatisticky signifikantný rozdiel bol preukázaný pre pridanie

docetaxelu v sledovaných sekundárnych cieľoch, ktorými bol pokles PSA, medián času do vývoja kastroca-rezistentného karcinómu prostaty (CRPC) a medián času do klinickej progresie ochorenia. Pridanie docetaxelu bolo dobre tolerované a u 74 % pacientov nebola potrebná úprava dávky docetaxelu. Záverom autori uviedli, že chemohormonálna liečba má význam u pacientov s hormón-senzitívnym ochorením s veľkým objemom ochorenia. U pacientov s malým objemom ochorenia je potrebné dlhšie sledovanie.

Ďalšou zaujímavou prácou bola metaanalýza piatich štúdií fázy III sledujúca prediktívny vplyv miesta metastatického postihnutia na celkové prežítie pri CRPC, pričom v štúdiu bolo potvrdené, že pacienti s CRPC liečení docetaxelom mali najhoršie celkové prežítie v prípade, že mali postihnutie pečene (12,1 mesiaca) a pľúc (16,5 mesiaca) v porovnaní s pacientmi s neviscerálnymi kostnými metastázami (20 mesiacov). Tieto výsledky by mohli pomôcť pri výbere liečby a mali by byť zohľadňované aj v stratifikácii pacientov v klinických štúdiách (11).

Enzalutamid je inhibítora androgénového receptora s preukázaným zlepšeným OS u pacientov s metastatickým CRPC predliečených docetaxelom. V randomizovanej klinickej štúdiu fázy III PREVAİL bol porovnávaný enzalutamid s placebom u pacientov s chemoterapiou nepredliečeným CRPC (12). Do štúdie bolo zaradených 1 717 mužov po zlyhaní androgén-deprivačnej liečby (ADT), pričom ukončenie štúdie bolo predčasné z dôvodu preukázaného štatisticky signifikantného benefitu v OS u pacientov liečených enzalutamidom (32,4 mesiaca vs. 30,2 mesiaca; HR 0,706; p < 0,001). V ramene s enzalutamidom bol predĺžený aj čas do progresie PSA ako aj do rádiografickej progresie a zlepšená bola kvalita života pacientov. Liečba bola pomerne dobre tolerovaná, pričom hlavnými nežiaducimi účinkami bola únava, hypertenzia, hnačka a periférne opuchy.

Ďalšou prezentovanou prácou u pacientov s CRPC nepredliečených chemoterapiou bola štúdia fázy III ELM-PC4, v ktorej bol orteronel podávaný v kombinácii s prednizónom a porovnávaný s placebom v kombinácii s prednizónom (13). Orteronel (TAK-700) je selektívny, reverzibilný, nesteroidný antiandrogén. Do štúdie bolo zaradených 1 560 pacientov, pričom primárnymi cieľmi štúdie bolo OS a rPFS (rádiografické PFS). Orteronel s prednizónom preukázal štatisticky signifikantné zlepšenie rPFS (13,8 mesiaca vs. 8,7 mesiaca; HR 0,7, 95 % CI: 0,8 – 0,8; p < 0,00001). Štatisticky signifikantné zlepšenie OS však nebolo preukázané (31,4 vs. 29,5; HR 0,9, 95 % CI: 0,8 – 1,1; p = 0,314). Hlavnými nežiaducimi účinkami v štúdiu

s orteronelom bola nauzea, únava, obštipácia a hnačka a až 30 % pacientov na ramene s orteronelom ukončilo liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov oproti 18 % na ramene s placebom. Obdobne aj v predchádzajúcej publikovanej štúdiu, ktorá bola prezentovaná na ASCO-GU 2014 (Dreicer a kol., abstrakt č. 7), liečba s orteronelom preukázala zlepšenie rádiografického prežítia bez progresie (rPFS), ale nie celkového prežítia.

Docetaxel a estramustín zlepšujú prežítie u pacientov s CRPC. Klinická štúdia fázy III GETUG 12 skúmala pridanie troch cyklov liečebnej kombinácie docetaxel plus estramustín (DE), nasledovanej lokálnou liečbou k trojročnej liečbe goserelinom u pacientov s karcinómom prostaty vo včasnem štádiu s vysokým rizikom. Na zaradenie do štúdie bolo potrebné splniť ≥ 1 z faktorov, ktoré boli súčasne stratifikačnými faktormi: štádium T3-T4; Gleason skóre ≥ 8 ; PSA ≥ 20 ng/ml; pozitívne lymfatické uzliny. Do štúdie bolo zaradených 413 pacientov. Pri mediáne sledovania 7,6 roku bolo 8-ročné PFS numericky, ale štatisticky nesignifikantne vyššie v ramene s DE (62 % vs. 53 %; HR 0,75, 95 % CI: 0,55 – 1,01; p = 0,06) a 8-ročné OS bolo 83 % (95 % CI: 77 – 89 %) bez rozdielu v oboch liečebných ramenách (14).

Ďalšou dôležitou prezentovanou prácou z oblasti liečby karcinómu prostaty bola observačná klinická štúdia Garcia-Albeniza et al. (15), ktorá porovnávala včasné verus oddialené začatie androgén-deprivačnej liečby (ADT) u pacientov po prostatektómii s iba biochemickou progresiou. Optimálne načasovanie začatia ADT u pacientov so stúpajúcim PSA ako jediným prejavom relapsu v súčasnosti nie je známe a odporúčania ASCO uvádzajú, že je dôležité zistiť, či existuje prínos ADT, a ak áno, aký je veľký v prípade asymptomatických pacientov so stúpajúcou hodnotou PSA. V prezentovanej štúdiu bolo analyzovaných 2 022 pacientov z Národného prospektívneho registra (CaPSURE, Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor). Medián času do progresie PSA bol 27 mesiacov (rozsah: 14 – 51 mesiacov). Pri mediáne sledovania 53,2 mesiaca nebol v liečebných ramenách pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v celkovej (HR 1,06, 95 % CI: 0,59 – 1,89) alebo nádoru-súpecifickej mortalite (HR 1,48, 95 % CI: 0,69 – 3,16, s korešpondujúcim rozdielom v 5-ročnom prežívaní -5,6 %, 95 % CI: -12,5 % – 1,3 %). Podľa výsledkov tejto štúdie je tak pravdepodobne možné odložiť začatie ADT až do času, keď je zjavná progresia ochorenia, ktorá bola v štúdiu definovaná ako diagnóza metastázy v zobrazovacom vyšetrení, vznik závažných symptómov spojených s nádorovým

ochorením, čas zdvojenia PSA < 12 mesiacov, ak bolo PSA ≤ 10 ng/ml alebo ≤ 6 mesiacov na základe troch uskutočnených meraní.

Záverom možno povedať, že aj tohtoročná výročná konferencia ASCO priniesla množstvo zaujímavých prác, z ktorých mohol byť pre tento prehľad vybraný len malý zlomok. Nesmierne dôležité však je, že aj tento rok bola konferencia príležitou na podnetné stretnutia onkológov a investigátorov z celého sveta. Takéto globálne stretnutia by mohli byť prínosné pre ďalší onkologický výskum a v konečnom dôsledku viesť k ďalšiemu zlepšeniu výsledkov v liečbe onkologických ochorení.

Literatúra

- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of randomized, dose-ranging phase II trial. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5009, 32:5).
- Choueiri TK, Fishman MN, Escudier BJ, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Biomarker-based results from randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5012, 32:5).
- Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5010, 32:5).
- Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 4504, 32:5).
- Tannir NM, Jonasch E, Altinmakas E. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 4505 32:5).
- Quinn DI, Baudin E, Demeure MJ et al. International randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of linsitinib (OSI-906, L) in patients (pts) with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma (ACC). *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 4507, 32:5).
- Sternberg CN, Skoneczna AI, Kerst JM, et al. Final results of EORTC intergroup randomized phase III trial comparing immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3T4 and/or N+ M0 transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 4500, 32:5).
- Apolo BA, Tomita Y, Lee M-J et al. Effect of cabozantinib on immunosuppressive subsets in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 4501, 32:5).
- Powles T, Vogelzang T, Fine DG et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5011, 32:5).
- Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr LBA2, 32:5).
- Halabi S, Kelly WK, Zhou H. The site of visceral metastases (mets) to predict overall survival (OS) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts): A meta-analysis of five phase III trials. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5002, 32:5).
- Armstrong AJ, Tombal B, Sternberg CN. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5007, 32:5).

13. De Wit R, Fizazi K, Jinga V. Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of orteronel (TAK-700) plus prednisone in patients (pts) with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4 trial). *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5008, 32:5).

14. Fizazi K, Laplanche A, Lesaunier F et al. Docetaxel-estradiol in localized high-risk prostate cancer. Results of the French Genitourinary Tumor Group GETUG 12 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5005, 32:5).

15. Garcia-Albeniz X, Chan JM, Paciorko AT. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl; abstr 5003, 32:5).

Karcinómy prsníka

MUDr. Patrik Palacka, PhD. MPH, MBA



Olivia Pagani zo Švajčiarska prezentovala na plenárnom zasadnutí ASCO výsledky analýzy štúdií TEXT (Tamoxifen and Exemestan Trial) a SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) s premenopauzálnymi ženami s HR (hormonálne receptory) pozitívnymi, včasnými karcinómami prsníka. V štúdiu TEXT dostávali ženy 5 rokov exemestan so supresiou ovariálnej funkcie (OFS) alebo tamoxifén s OFS, pacientky pritom mohli absolvovať aj chemoterapiu (súčasne s OFS). V štúdiu SOFT ženy dostávali po operácii alebo ukončení adjuvantnej alebo neadjuvantnej chemoterapie počas 5 rokov exemestan s OFS, tamoxifén s OFS alebo tamoxifén v monoterapii. Ovariálna funkcia bola potlačená pomocou analógu LHRH (triptorelín), ooforektómie alebo iradiácie ovárií. Pacientky v oboch štúdiách boli spravidla mladšie ako 40 rokov, mali väčšie primárne tumory a častejšie metastaticky postihnuté lymfatické uzliny (LU). Prežívanie bez ochorenia (DFS) bolo pri mediáne 5,7 roku 91,1 % v skupine exemestan s OFS a 87,3 % v ramene tamoxifén s OFS (p = 0,0002). Všetky podskupiny pacientok pritom z uvedenej liečby profitovali bez ohľadu na chemoterapiu alebo postihnutie LU.

Prvé výsledky fázy III štúdie ALTTO, v ktorej porovnávali ročné podávanie lapatinibu, trastuzumabu, sekvencie trastuzumab – lapatinib a kombináciu lapatinibu s trastuzumabom u pacientok s HER-2 pozitívnym včasným karcinómom prsníka ukazujú, že kombinácia trastuzumabu s lapatinibom znižuje riziko DFS udalostí oproti samotnému trastuzumabu a sekvencia trastuzumab – lapatinib je non-inferiorna vo vzťahu k samotnému trastuzumabu, avšak rozdiely neboli štatisticky významné. Navyše, celkom očakávané, toxicita bola častejšia pri kombinácii trastuzumabu s lapatinibom oproti samotnému trastuzumabu: hnačka (75 % oproti 20 %), raš (55 % oproti 20 %) a hepato-

biliárna toxicita (23 % oproti 16 %). Sledovanie pacientok, samozrejme, pokračuje ďalej.

POEMS predstavuje fázu III randomizovanej štúdie, ktorej cieľom bolo zistiť, či podávanie analógu LHRH (goserelín) spolu s chemoterapiou môže u pacientok s včasným karcinómom prsníka znížiť počet prípadov predčasného ovariálneho zlyhania (POF). Podávanie analógu LHRH viedlo k nižšiemu počtu POF, v experimentálnej skupine bolo súčasne zaznamenaných viac gravidít oproti kontrole (22 % oproti 13 %). Rovnako boli v experimentálnom ramene u premenopauzálnych žien s ER negatívnym karcinómom prsníka zlepšené parametre DFS (p = 0,04) a OS (p = 0,05).

Pridanie bevacizumabu k antracyklínu a taxánu v adjuvantnej liečbe nezlepšilo prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS) ani celkové prežívanie (OS) u pacientok s vysokorizikovými HER-2 pozitívnymi karcinómami prsníka (prednáška *Bevacizumab in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer: Final results from Eastern Cooperative Oncology Group E5103*).

Fáza III štúdie s exemestanom a bevacizumabom ako udržiavacia liečba u pacientok s ER pozitívnym, HER-2 negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, liečených kombináciou paklitaxelu a bevacizumabu v prvej línii, ktoré nesprogreďovali po 16 – 24 týždňoch liečby paklitaxelom s bevacizumabom, nepotvrdila pri mediáne sledovania 9,7 mesiaca svoj primárny cieľ, ktorým bolo zlepšenie PFS po 6 mesiacoch (70 % v ramene paklitaxel s bevacizumabom oproti 54 % v ramene exemestan s bevacizumabom, p = 0,56).

Vo fáze III štúdie randomizovali HER-2 negatívne pacientky s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré dostávali neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu s antracyklínom viac ako 12 mesiacov pred vstupom, do experimentálneho ramena vinflunín s gemcitabínom, kontrolu pritom predstavovala kombinácia paklitaxelu s gemcitabínom. Výsledkom štúdie bol dôkaz non-inferiority v zmysle podobného PFS (8,0 mesiacov pre vinflunín s gemcitabínom a 8,4 mesiaca pre kombináciu paklitaxel s gemcitabínom, p = 0,54). Percentá odpovedí boli v dvoch ramenách porovnateľné (11,3 % oproti 14,6 %), podobný bol aj medián OS (18,9 mesiaca oproti 19,1 mesiaca). Periférna senzorká neuropatia sa vyskytovala častejšie pri kombinácii paklitaxel s gemcitabínom (6,7 % oproti 0,8 %). Vzhľadom na porovnateľnú účinnosť a menšiu neurotoxicitu predstavuje kombinácia vinflunínu s gemcitabínom pre pacientky s metastatickým karcinómom prsníka zmysluplnú alternatívu.