

ZPRÁVA Z KONFERENCE ASCO 2007 CHICAGO, IL, 3.-6. ČERVNA 2007

PETRÁKOVÁ K.

Letos se konala už 43. konference ASCO, kde se rok od roku účastní více návštěvníků. V důsledku velkého počtu účastníků roste i náročnost na organizaci a prostory. To je hlavním důvodem, proč se několik dalších ročníků konference bude konat opět v Chicagu, které nárokům vyhovuje. S dobou se mění i stěžejní témata konference. Hlavními očekávanými tématy ještě před pár lety byly výsledky velkých klinických studií buď s novými cytostatiky nebo s novou indikací cytostatik. Letošní konference se nesla hlavně v duchu biologické léčby a prediktivních a prognostických faktorů. Dále bych zabývala novinkami z konference podle jednotlivých témat:

Karcinom prsu.

Výsledky velkých randomizovaných studií, zabývajících se otázkou, **jaká je optimální adjuvantní hormonální léčba** postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními receptory, byly prezentovány na posledních konferencích ASCO. Všechny zatím prokázaly lepší léčebné výsledky inhibitorů aromatázy (IA) proti tamoxifenu (TX) samotnému. Otázkou zůstává ale optimální použití IA. Profesor Cuzick (abstr. 541) s kolegy vytvořili matematický model na základě dosavadních výsledků klinických studií s použitím IA (ATAC, BIG 1-98, IES), který by mohl predikovat přínos léčby IA při době sledování 10 a 20 let. Podle modelu je iniciální léčba IA (up-front) dominantní strategie proti léčbě samotným TX (riziko rekurence v 10 a 20 letech je 17,9% a 35,4%), iniciální léčba IA je jenom mírně lepší než sekvenční léčba IA (riziko rekurence v 10 a 20 letech je 18% a 35,5%) a 5-letá léčba TX je spojená s největším rizikem rekurence (v 10 letech 22,9% a v 20 letech 39,3%). V podobném duchu vyzněla i práce Ciccarese (abstr. 539), který provedl metaanalýzu 10 randomizovaných adjuvantních studií srovnávajících IA a TX. Podle výsledků metaanalýzy má největší přínos sekvenční léčba IA (absolutní benefit 3,5%), potom prodloužená adjuvance (absolutní benefit 2,5%) a nakonec iniciální léčba IA (absolutní benefit 2,3%). Celkové přežívání bylo signifikantně lepší u celé populace pacientek léčených IA ($p=0,037$) a u pacientek léčených IA v sekvenčním podání ($p=0,003$). Navíc metaanalýza potvrdila, že parametr přežívání bez známek nemoci (DFS - disease free survival) je silným prediktorem celkového přežívání pacientek (OS - overall survival).

Přesto však **TX nadále zůstává standardním léčebným postupem** pro určitou skupinu pacientek, jak potvrdil Osbourne ve své edukační lekci o hormonální léčbě.

Jedním z možných prediktivních faktorů **rezistence na TX** se podle posledních prací jeví cyclin D1, jak prokázala i práce Filipitise (abstr. 521). Na souboru pacientek ze studií ABSCG 5 a 6 potvrdil, že pacientky, které měly nádory s prokázanou pozitivitou cyclinu D1, který byl vyšetřen imunohistochemicky (IHC), měly signifikantně kratší OS ($p=0,003$) a dobu do relapsu (RFS-relaps free survival) ($p=0,0001$). V úvahu je však nutné vzít i změnu imunofenotypu nádoru v době metastazování.

Zajímavou práci přednesl Broom (abstr.1021), ve které

srovnal 62 vzorků primárních nádorů karcinomu prsu a jejich metastáz. Až v 17,7% případů došlo ke změně stavu receptoru ER v době metastazování a až v 37,3% případů ke změně stavu receptoru PR, přičemž nedocházelo k podstatnějším změnám receptoru HER2.

Přínos **adjuvantní léčby Herceptinem** u pacientek s prokázanou overexpresí HER2 byl doložen výsledky několika klinických studií a je nesporný. Na konferenci byly letos prezentovány výsledky nové kombinované analýzy studií NSABP B-31 a Intergroup N9831 u 3711 pacientek s mediánem sledování 2,9 roku. Hlášeno bylo celkem 619 událostí (rekurence, duplicitní primární karcinom nebo úmrtí bez rekurence) 397 bylo v kontrolní větvi a 222 ve větvi s trastuzumabem. Čtyřleté přežívání pacientek bez známek nemoci (DFS - disease free survival) bylo 85,9% (95% interval bezpečnosti [CI], 84,0-87,8%) a 92,6% (95% CI; 91,2-94,2%) u pacientek léčených trastuzumabem a čtyřleté celkové přežívání (OS - overall survival) bylo 73,1 % (95% CI; 70,6-75,8%) a 89,4% (95% CI; 87,6-91,2%) u pacientek bez trastuzumabu. Hazard ratio (HR) pro DFS byl 0,48 ($p< 0,00001$; 95% CI, 0,41-0,57) a pro OS 0,65 ($p=0,0007$; 95% CI, 0,51-0,84). Nová analýza tedy prokázala přetrvávající **přínos léčby trastuzumabem v adjuvanci** i s delší dobou sledování, přičemž nebyla nalezena podskupina pacientek, která by měla větší prospěch z léčby. Přínos léčby byl přitom nezávislý na dávkovacím schématu paclitaxelu, přičemž trastuzumab snížil riziko lokální i vzdálené rekurence. Léčba trastuzumabem je vesměs velice dobře tolerována a nejvýznamnějším nežádoucím účinkem zůstává kardiotoxicita.

Proto byly očekávané výsledky nové analýzy **kardiotoxicity trastuzumabu** ve studii NSABP B-31. Podle posledních publikovaných výsledků, byla v mediánu sledování 3 let kumulativní incidence kardiotoxicity u pacientek v kontrolní skupině 0,8% a ve skupině s trastuzumabem 4,1%. Podle výsledků prezentovaných profesorkou kardiologie Rastogi (abstr. LBA513) na ASCO 2007 se kardiotoxicita v mediánu sledování 5 let výrazně nezměnila (0,9% vs 3,9%). Za rizikový faktor lze na základě analýzy považovat věk pacientek nad 49 let, hypertenzi vyžadující léčbu a snížení LVEF po léčbě s antracykliny pod 54%.

V poslední době se opakovaně řešila otázka, kolik kopií chromozomu 17, na kterém je lokalizován gen pro HER2, lze označit za overexpresi HER2.

Na základě výsledku studie CALGB 9840, prezentované letos Kaufmanem (abstr.1009) byl prokázán přínos léčby trastuzumabem u pacientek s metastatickým karcinomem prsu i při pouhé polyzomii chromozomu 17 ($p=0,045$). A co víc, podle analýzy ve studii NSABP B-31 prezentované Paikem (abstr.511) byl prokázán přínos léčby dokonce i pro pacientek s negativitou HER 2 (pro IHC negativní $p=0,0017$ a pro FISH negativní $p=0,026$).

Jednou z otázek, kterou sebou léčba trastuzumabem přinesla, je incidence **mozkových metastáz**. Podle retrospektivní studie z MD Andersonu na souboru 750 pacientek, kterou prezentoval Pinder (abstr.1018), mají pacientky s overexpresí HER2 léčené trastuzumabem 2,8 krát vyšší riziko vzniku mozkových metastáz proti pacientkám, které trastuzumabem léčeny nebyly. Paradoxně, přežívání pacientek po objevení se mozkových metastáz bylo signifikantně lepší u skupiny léčené trastuzumabem. (33,5 měsíce vs 29,4 měsíce). Zajímavé bylo i zjištění Sawriena, kte-

rý na soboru pacientek prokázal, že pacientky s mozkovými metastázami a současně overexpresí HER2 žijí déle než pacientky s mozkovými metastázami bez overexprese HER2 (65 týdnů vs 33 týdnů; $p=0,025$).

Slibným preparátem v biologické léčbě karcinomu prsu u pacientek s overexpresí HER2 se jeví být lapatinib, orální inhibitor tyrosin kinázy receptoru HER2. Ve studii II. fáze EGF105084 prezentované Li Nu (abstr. 1012) prokázal až u 28% pacientek signifikantní zmenšení objemu mozkových metastáz a prodloužení doby do progresu (PFS-progression free survival).

Gastrointestinální trakt.

Ani zařazení nových cytostatik nezlepšilo léčebné výsledky u karcinomu pancreatu. Další snahou, jak zlepšit prognózu tohoto onemocnění, je přidání biologické léčby k standardní cytostatické. Kindler (abstr.4508) prezentoval výsledky klinické studie III.fáze GALGB 80303, které cílem bylo zjistit přínos přidání bevacizumabu k gemcitabinu proti gemcitabinu samotnému. Nebyl nalezen rozdíl v léčebných větvích ani v parametru léčebné odpovědi (RR-response rate) ani v parametru DFS nebo OS. Výsledky kontrastují s nedávno prezentovanými výsledky studie II. fáze. Rozdíl mezi studiemi byl hlavně ve výběru pacientů. Ve studii III. fáze byli zařazení pacienti s horší prognózou. Ve stejném duchu vyzněly i závěry studie SWOG S025 prezentované Philipem (abstr. LBA4509). Léčebné výsledky kombinací cetuximab a gemcitabin byly stejné jako gemcitabin samotný. Léčebné větve se nelišili ani v parametru OS. Jediným přínosem bylo prodloužení doby do selhání léčby (TTF- time to treatment failure).

Hepatocelulární karcinom je další relativně chemorezistentní onemocnění. Podle výsledků klinické studie SHARP prezentované Llovetem (abstr. LBA1) by mohla jeho prognózu výrazně zlepšit **biologická léčba sorafenibem**. Podle studie sorafenib zlepšuje OS o 44% a prodlužuje TTP o 73%. Na základě výsledků této studie byl sorafenib na konferenci doporučen jako standardní léčba hepatocelulárního karcinomu.

Neoadjuvantní chemoterapie u primárně operabilního karcinomu žaludku a gastroesophageální junkce nebyl dosud standardním postupem. Studie FFOCD 9703 prezentovaná Puntem (abstr.4510) je další studií, která potvrdila přínos neoadjuvantní chemoterapie v této indikaci. Pacienti léčení neoadjuvantní chemoterapií kombinací cisplatina a fluorouracil měli signifikantně vyšší podíl resekci R0, DFS (34% vs 21%; $p=0,0033$) a OS (38% vs 24%; $p=0,021$). Onkologové často řeší ve své denní praxi otázku, zda pacienta s **metastatickým kolorektálním karcinomem** léčit kombinovanou chemoterapií nebo sekvenční monoterapií. Na tuto otázku dává částečně odpověď nizozemská klinická studie CAIRO prezentovaná Puntem (abstr. 4012). Pacienti byli léčení buď kombinací capecitabin a irinotecan v první linii a capecitabin a oxaliplatin v druhé linii nebo capecitabinem v první linii, irinotecanem v druhé linii a capecitabinem s oxaliplatinou v třetí linii. Nebyl rozdíl v OS mezi jednotlivými skupinami pacientů.

Bevacizumab se stal součástí standardní léčby první linie kolorektálního karcinomu. Potvrzují to i výsledky klinické studie III.fáze N016966 (XELOX-1) prezentované Saltzem (abstr.4028). Přidání bevacizumabu do kombinace s režimem XELOX nebo FOLFOX prodloužilo dobu do progresu

se onemocnění (PFS- progression free survival) (9,4 vs 8,0 měsíce; $p=0,00223$). V parametru OS byl pouze trend ke zlepšení (19,9 vs 21,3 měsíce; $p=0,0769$). Otázkou zůstává jak dlouho léčit pacienty bevacizumabem. V observační studii BRITE (Grothey, abstr.4036) žili pacienti, kteří byli léčení kombinací s bevacizumabem i po selhání první linie léčby v kombinaci s bevacizumabem déle než pacienti léčení režimem bez bevacizumabu (19,9 vs 31,8 měsíce). De Gramont prezentoval výsledky studie MOSAIC v mediánu sledování 6 let. (abstr.4007) S prodlužující dobou sledování se přínos oxaliplatiny v adjuvantním podání nemění a zlepšuje DFS celé populace pacientů (67,4 vs 73,3%) a OS u pacientů v III. klinickém stadiu (HR 0,78; $p=0,05$). Nebylo prokázáno zlepšení OS pro skupinu pacientů v II. klinickém stadiu.

V poslední době je opakovaně diskutovaný **prognostický význam cirkulujících nádorových buněk** u pacientů s různými malignitami, hlavně karcinomem prsu a kolorektálním karcinomem. Meropol (abstr.4010) prezentoval výsledky mezinárodní klinické studie, ve které na souboru 400 pacientů prokázal, že počet cirkulujících nádorových buněk v periferní krvi, odebraných před léčbou je silným prediktorem PFS i OS. Při zavádění pořadí nových biologických léků do léčby solidních nádorů je snahou určit aspoň prediktivní faktory odpovědi na biologickou léčbu. Podle retrospektivní analýzy Finocchiaro (abstr.4021) byl vyšší počet kopií EGFR genu a wild-type K-ras spojený se signifikantně lepší odpovědí na léčbu cetuximabem. Vyšší počet kopií HER2 genu predikoval časně selhání léčby cetuximabem.

Karcinom plic.

Biologická léčba proniká v současné době do léčby všech solidních nádorů. Je tomu tak i u karcinomu plic. Podle výsledků klinické studie II. fáze (Butts, abstr. 7539) přidání cetuximabu k léčbě metastatického karcinomu plic kombinovaným režimem cisplatina a gemcitabin signifikantně prodloužilo PFS (4,21 vs 5,09 měsíce) a OS (49,9 vs 37,5 týdnů). Japonská klinická studie III.fáze (NiHo, abstr. LBA7509) srovnává léčebný efekt gefitinibu proti docetaxelu v monoterapii u pacientů s nemalobuněčným metastatickým karcinomem plic, kteří byli léčení jednou nebo dvěma chemoterapeutickými režimy na bázi cisplatiny. Nebyl prokázán rozdíl v OS mezi léčebnými větvemi. Lepší odpověď na léčbu gefitinibem měli: ženy, pacienti PS2, nekuřáci, pacienti léčení za méně než 6 měsíců od počátku diagnózy a dobrá odpověď na předchozí chemoterapii.

Mozek je jedním z nejčastějších míst metastazování malobuněčného karcinomu plic. Proto byla zásadní výsledky klinické studie EORTC 08993-22993 prezentované Slotmanem (abstr. 4). Podle jejich výsledků **profylaktické ozáření krania** u extenzivního onemocnění signifikantně zlepšilo OS (HR 0,68; $p=0,003$) a TTF (HR 0,76; $p=0,02$).

Urogenitální trakt

Sorafenib je v současné době schválen k léčbě metastatického renálního karcinomu po selhání imunoterapie. Na ASCO konferenci byly Bukowskim (abstr. 5023) prezentovány výsledky konečné analýzy klinické studie III. fáze. Léčba sorafenibem signifikantně prodloužila přežívání pacientů proti placebu (HR 0,78; $p=0,028$). Navíc byly u pacientů měřeny plasmatické hladiny VEGF

zprávy

a sVEGFR2 pomocí Elisy. Výchozí plazmatická hladina VEGF je podle výsledků studie nezávislým prognostickým faktorem a predikuje větší přínos léčby sorafenibem. Szczylik (abstr. 5025) prezentoval výsledky klinické studie II.fáze, která srovnává sorafenib v první linii pro metastatický renální karcinom proti léčbě interferonem. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v parametru PFS. Jediný přínos léčby sorafenibem byl v kontrole onemocnění.

Sunitinib je další biologickou léčbou, která se v dnešní době stala standardní léčbou metastatického renálního karcinomu po selhání imunoterapie. Podle nejnovějších výsledků známé Motzerove klinické studie III.fáze dosahuje léčba sunitinibem v první linii až 44 % RR zatímco léčba interferonem pouze 11%. Medián PFS je 11 měsíců proti 4 měsí-

cům. Prediktivními faktory lepší odpovědi na sunitinib jsou podle studie výchozí hodnoty hemoglobinu, hladina korigovaného kalcia, celkový stav pacienta a počet lokalit metastáz.

Hlava a krk

Podle slov J.Vermorkena z Belgie je EXTREME je první klinická studie za posledních 25 let, která prokázala zlepšení přežívání pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem hlavy a krku proti chemoterapii na bázi platiny. Studie srovnává léčbu režimem cisplatina nebo karboplatina plus fluorouracil proti stejné kombinaci s přidáním cetuximabu. Medián OS byl 10,1 měsíce pro pacienty léčené cetuximabem a 7,4 měsíce pro pacienty bez cetuximabu (HR 0,797; $p=0,036$)