

VÝZNAMNÉ POKROKY V KLINICKÉ ONKOLOGII DOSAŽENÉ V ROCE 2007

CLINICAL CANCER ADVANCES:
AN ANNUAL REVIEW – 2007.

PŘIPRAVIL: MUDR. MAREK SVOBODA.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE.
MASARYKŮV ONKOLOGICÝ ÚSTAV.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) v lednu letošního roku zveřejnila zprávu „Clinical Cancer Advances 2007“, shrnující nejvýznamnější výsledky a události, kterých bylo v roce 2007 dosaženo v oblasti klinického výzkumu, léčby a prevence nádorových onemocnění (1). Společnost ASCO tak činí již třetím rokem, a cílem nové tradice je demonstrovat pozitivní výsledky a upozornit na nezbytnost adekvátní politické a finanční podpory, bez kterých by stávající pokrok v boji s nádorovými onemocněními nebyl udržitelný. Zpráva obsahuje celkem 24 významných výsledků, ze kterých bylo odbornou redakční radou označeno 6 za „hlavní pokroky“. Následující text přináší jejich výčet. Text byl významně upraven a v některých případech doplněn o data z příslušných studií.

Hematologické malignity

- **oxid arzenitý (As_2O_3 , tzv. arzenik) v léčbě pacientů s akutní promyelocytární leukémií (APL).** V roce 2007 byly prezentovány výsledky multicentrické klinické studie III. fáze, která prokázala, že přidání As_2O_3 ke standardní léčbě vede k signifikantnímu prodloužení přežití u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou APL.
- **dasatinib v první linii protinádorové léčby u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML).** Výsledky klinické studie II. fáze prokázaly, že denní podávání dasatinibu u nepředléčených pacientů s CML v chronické fázi vede již po třech měsících léčby k navození klinické i cytogenetické kompletní remise u 81%, respektive 73% pacientů. Cytogenetická remise byla po půl roce léčby prokázána u 95% pacientů.
- **kombinace lenalidomidu a bortezomibu v léčbě mnohočetného myelomu.** Klinická studie I. linie prokázala vysokou účinnost terapie založené na současném podávání lenalidomidu a bortezomibu u předléčených pacientů s mnohočetným myelomem.

Karcinom prsu

- **skrining karcinomu prsu pomocí magnetické rezonance (MR).** Na základě výsledků klinických studií zveřejnila v roce 2007 společnost ACS (American Cancer Society) indikační kritéria použití MR k časné detekci karcinomu prsu. Roční vyšetření MR mají podstoupit ženy, které mají v průběhu života riziko vzniku karcinomu prsu 20% a více. Jedná se o ženy: a) s prokázanou mutací BRCA1 nebo BRCA2 genu, b) s příbuznou prvního stupně, která je nositelkou mutace genu BRCA1 nebo

BRCA2, c) mající uvedené riziko stanovené na základě použití uznávaných kalkulatorů rizika vzniku karcinomu prsu, d) léčené radioterapií na oblast hrudníku ve věku mezi 10 a 30 lety, e) nositelky nebo příbuzné v prvním stupni s nositeli mutací genu TP53 nebo PTEN.

- **potvrzení spojitosti mezi sestupným trendem v incidenci karcinomu prsu a poklesem užívání hormonoterapie (hormone replacement therapy, HRT).** Dvě publikované studie potvrdily uvedenou spojitost u žen starších padesáti let, u kterých pozorovaly významné snížení incidence karcinomu prsu exprimujících estrogenové receptory.
- **hypofrakcionovaná radioterapie může být u pacientek s časným karcinomem prsu stejně efektivní jako konvenční postup.** Klinická studie III. fáze START prokázala, že u pacientek s karcinomem prsu (pT1-3 a pN0-1) léčených adjuvantní radioterapií je aplikace 41,6 Gy (nebo 39 Gy) ve 13 frakcích stejně tak účinná, jako aplikace stávajících 50 Gy v 25 frakcích. Ve srovnávaných ramenech nebyly zaznamenány rozdíly v toxicitě léčby ani v incidenci „lokoregionálních“ relapsů v průběhu pěti let.

Primární nádory CNS

- **bevacizumab a irinotekan v léčbě maligních gliomů.** Klinická studie II. fáze prokázala u pacientů s maligními gliomy významný klinický benefit z kombinované terapie založené na aplikaci bevacizumabu a irinotekanu ve srovnání se standardní léčbou.
- **význam radioterapie u pacientů starších 70 let s glioblastoma multiforme.** Klinická studie prokázala delší celkové přežití uvedených pacientů ve srovnání s ramenem omezeným na podpůrnou léčbu. Pacienti léčení radioterapií žili o 12 týdnů déle. Na straně druhé mezi oběma rameny nebyl rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků léčby, ale ani v kvalitě života.

Nádory zažívacího traktu

- **sorafenib prodlužuje přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinomem.** Klinická studie III. fáze prokázala delší celkové přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinomem léčených sorafenibem ve srovnání s placebem (10,7 vs 7,9 měsíců).
- **použití cetuximabu k léčbě karcinomu tlustého střeva.** Výsledky studie CRYSTAL zahrnující více než 1200 pacientů prokázaly, že přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotekan) v I. linii léčby metastatického karcinomu tlustého střeva (zařazení pouze EGFR+ karcinomy) vedlo ke zvýšení léčebné odpovědi (46,9% vs. 38,7%), k prodloužení času do progresu onemocnění (8,9 vs 8 měsíců) a k vyššímu počtu pacientů s radikální resekci jaterních metastáz. prezentované na ASCO Meeting 2007.
- **strava s vysokým obsahem tuků vede u karcinomu tlustého střeva k vyššímu výskytu recidiv.** Až 3,5x vyšší riziko rekurence onemocnění nebo úmrtí na progresi onemocnění prokázala studie u pacientů s karcinomem tlustého střeva III. klinického stádia léčených adjuvant-

ni chemoterapií, kteří neupravili svoji životosprávu a přijímali stravu s vysokým obsahem tuků.

Nádory močového ústrojí

- **bevacizumab v léčbě karcinomu ledviny.** Výsledky klinické studie III. fáze (AVOREN) zahrnující 649 pacientů prokázaly, že přidání bevacizumabu k interferonu alfa-2a v první linii léčby metastatického onemocnění zvyšuje odpověď na léčbu (30,6% vs. 12,4%; $p < 0.0001$) a prodlužuje dobu do progresu choroby (10,2 vs. 5,4 měsíců; $p < 0.0001$).

Gynekologické nádory

- **neopodstatněnost zevní radioterapie v adjuvantní léčbě časného adenokarcinomu endometria.** Výsledky randomizovaných studií prokázaly, že adjuvantní radioterapie nemá pro pacientky s adenokarcinomem těla děložního diagnostikovaným v časném stádiu (IA, B, C a IIA dle FIGO) žádný benefit (neprodłużuje ani celkové přežití, ani nesnižuje riziko relapsu onemocnění), je však spojena s významným rizikem vzniku akutní i pozdní toxicity.

Nádory hlavy a krku

- **význam HPV viru v kancerogenezi nádorů hlavy a krku.** Kromě požívání alkoholických nápojů a kouření je infekce lidskými papilomaviry (HPV) dalším nezávislým nepříznivým faktorem vzniku karcinomů hlavy a krku, jak prokázala klinická studie publikovaná v New England Journal of Medicine v roce 2007. Význam tohoto zjištění narůstá s vědomím toho, že nejčastěji se jednalo o HPV-16, proti kterému jsou již v současnosti komerčně dostupné ochranné vakcíny. Další studie prokázala, že pacienti s HPV-pozitivními nádory hlavy a krku mohou mít lepší prognózu onemocnění ve srovnání s HPV-negativními karcinomy.
- **použití cetuximabu v kombinaci s chemoterapií prodlužuje přežití pacientů s nádory hlavy a krku.** Uvedený výsledek prokázala multicentrická studie III. fáze, ve které byla pacientům s recidivujícím nebo s metastatickým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku podávána v I. linii protinádorové léčby chemoterapie na bázi platinových derivátů společně s cetuximabem, nebo bez cetuximabu. Do studie bylo zařazeno 442 pacientů, medián celkového přežití byl 10,1 vs 7,4 měsíců, a to ve prospěch ramene s cetuximabem.
- **Axitinib v léčbě pokročilého karcinomu štítné žlázy.** Axitinib (dosud neregistrované léčivo), nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinasové aktivity receptorů VEGF 1, 2 a 3 (vascular endothelial growth factor receptor) a receptoru PDGF (platelet-derived growth factor receptor), prokázal protinádorovou aktivitu u pacientů s metastatickým nebo inoperabilním karcinomem štítné žlázy, jejichž onemocnění bylo refrakterní k léčbě radiojodem, nebo kteří tuto léčbu nemohli podstoupit nebo u nich nebyla indikována. Více než 80 % karcinomů bylo folikulárních nebo papilárních. Předchozí léčbu radiojodem prodělalo 70 % pacientů, zevní radioterapii 45 % a chemoterapii 15 % pacientů. Parciální odpověď na monoterapii axitinibem dosáhlo 22 % pacientů a dal-

ších 50 % pacientů vykazovalo po dobu 4 až 13 měsíců stabilizaci onemocnění.

Bronchogenní karcinom

- **profylaktická radioterapie mozku snižuje riziko vzniku mozkových metastáz u pacientů s pokročilým (extenzivním stádiem) malobuněčným plicním karcinomem.** Klinická studie čítala celkem 286 pacientů, kteří odpověděli na předchozí chemoterapii. Pacienti byli randomizováni do ramene s profylaktickým ozářením mozkovny (ať již 20 Gy/5 frakcí nebo 30 Gy/12 frakcí), nebo bez ozáření. Profylaktické ozáření mozkovny signifikantně snížilo riziko vzniku mozkových metastáz ve srovnání s ramenem bez radioterapie (HR=0.27, CI: 0.16-0.44, $P < 0.0001$). Kumulativní incidence symptomatických metastáz mozkových byla po roce sledování 14.6% vs 40.4% ve prospěch pacientů, kteří podstoupili radioterapii. Profylaktické ozáření mozkovny vedlo rovněž k prodloužení celkového přežití. Jednoho roku se dožívalo 27,1% pacientů s ozářenou mozkovnou vs s 13,3% pacientů bez radioterapie ($P = 0.0218$).

Sarkomy

- **použití imatinibu v adjuvantní léčbě GISTu (gastrointestinal stromal tumors).** Adjuvantní podávání imatinibu pacientům s primárně operabilním GISTem, jehož velikost přesahovala minimálně 1 cm, vedlo ke snížení rizika relapsu onemocnění. Za rok studie zrelabovalo v rameni s imatinibem 3% pacientů, zatímco v rameni s placebem 17% pacientů. Rozdíly byly nejvíce patrné u pacientů s tumorem přesahujícím iničiálně velikost 10 cm. S ohledem na krátkou dobu trvání studie není možné řádně vyhodnotit výsledky podávání imatinibu na celkové přežití pacientů.

Nádory v dětském věku

- **snížení relativní intenzity dávky cytostatické léčby u pacientů s neuroblastomem.** Výsledky klinické studie III. fáze prokázaly, že u dětí s neuroblastomem středního rizika (intermediate risk) lze dosáhnout minimálně stejně dobrých léčebných výsledků (třileté celkové přežití u více než 90% pacientů) i při použití chemoterapie s nižší intenzitou dávky cytostatik (méně cyklů, kombinace 2 nebo 3 cytostatik, se záměnou cisplatinu za karboplatinu) ve srovnání s historickou kontrolou.
- **vynaložení již relativně malých investičních prostředků vede ke zlepšení léčby dětských nádorů v zemích s nízkým příjmem obyvatelstva.** K tomuto zjištění dospěla studie organizovaná a podporovaná UICC (International Union Against Cancer), NCI (National Cancer Institute) a farmaceutickou společností Sanofi-Aventis.

Dispensarizace onkologických pacientů

- **dopad onkologické léčby v dětství na zdravotní stav pacientů.** Studie publikované v roce 2007 v časopisech JAMA a NEJM upozornily, že více než dvě třetiny pacientů léčených v dětství pro nádorová onemocnění mají v dospělosti závažné zdravotní problémy zahrnující: sekundární nádory, ICHS, onemocnění plic a endokrinní poruchy. Obě studie měly podobný interval, ve kterém byly následky protinádorové léčby zjišťovány, a to 17 let od její aplikace.

aktuality v onkologii

- **pacienti po léčbě dětské leukémie a mozkových tumorů mají zvýšené riziko cévní mozkové příhody.** Z výsledků jedné z předchozích studií, studie CCSS –Childhood Cancer Survivor Study, vyplynulo, že zvýšené riziko cévní mozkové příhody mají pacienti, kteří podstoupili ozařování na oblast CNS (profylakticky nebo terapeuticky).
- **diskontinuita dispenzarizační péče dětských onkologických pacientů v dospělosti.** Opět výsledky CCSS studie, které upozornily, že v rámci dispenzarizace pacientů po onkologické léčbě v dětském věku nebyla prováděna některá vyšetření, která by dokázala včas zachytit např. srdeční onemocnění (echokardiografie), karcinom prsu (mammografie) a další.

Prevence nádorů

- **kyselina acetylsalicylová (ASA) v prevenci kolorektálního karcinomu.** Výsledky 3 nezávislých studií prokázaly, že pravidelné dlouhodobé užívání ASA (např. 300mg /deně po dobu pěti let – dávka použitá v jedné

studii) vede ke snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu. V jedné ze studií bylo snížení rizika dosaženo pouze u podskupiny pacientů, jejichž karcinomy expri-movaly COX-2.

Hlavní pokroky v klinické onkologii roce 2007

1. **skríníng karcinomu prsu pomocí magnetické rezonance u rizikové populace žen**
2. **význam HPV viru v kancerogenezi nádorů hlavy a krku a jeho klinický dopad**
3. **potvrzení spojitosti mezi sestupným trendem v incidenci karcinomu prsu a poklesem užívání hormonální substituční léčby (HRT)**
4. **doporučení profylaktické radioterapie mozku u pacientů s pokročilým malobuněčným plicním karcinomem**
5. **úspěšné použití sorafenibu v léčbě hepatocelulárního karcinomu**
6. **úspěšné použití bevacizumabu v léčbě karcinomu ledviny**

Literatura:

1. Gralow J, Ozos RF, Bajorin DF, et al. Clinical Cancer Advances 2007: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology. JCO 2008;26(2): 313–325.