

## ZPRÁVA Z 39. KONGRESU AMERICKÉ SPOLEČNOSTI KLINICKÉ ONKOLOGIE

### REPORT OF THE 39<sup>th</sup> CONGRESS OF THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL ONCOLOGY

KOČÁK I., PETRÁKOVÁ K., MACKOVÁ D.  
MOU Brno

Na letošním 39. kongresu Americké společnosti klinické onkologie, který se konal od 18. – 21. května v Orlandu, byla publikována řada přehledných sdělení či sdělení s úzkou tematikou prakticky ze všech oblastí onkologie.

V oblasti urologických malignit publikovala Německá kooperativní skupina pro léčbu adenokarcinomu ledviny vedená J. Atzpodienem výsledky paliativní léčby pokročilého renálního karcinomu. Tyto závěry jsou pro nás významné, protože i řada našich pracovišť používá obdobná schémata v ambulantní terapii generalizovaného renálního karcinomu. Celkem 341 pacientů bylo randomisováno do tří ramen:

- A. interferon alfa, interleukin 2, 5-FU
- B. interferon alfa, interleukin 2, 5-FU, 13-cis retinová kyselina
- C. interferon alfa a vinblastin

Dosažené celkové odpovědi v jednotlivých ramenech byly 31%, 26% a 20%. V rameni B, nikoliv v rameni A bylo prokázáno statisticky významné prodloužení času do progresu ve srovnání s ramenem C ( $p < 0,0248$ ). Při srovnání mediánů celkového přežití bylo dosaženo v rameni A (25 měsíců,  $p < 0,0440$ ) i B (27 měsíců,  $p < 0,0227$ ) signifikantně lepších výsledků než u skupiny pacientů C (16 měsíců), léčených interferonem a vinblastinem.

Často diskutovanou otázkou je význam withdrawal fenoménu (WF) u karcinomu prostaty. Dosud získaná data byla z jednotlivě probíhajících lokálních studií. Letos na ASCO byly zřejměny údaje z multiinstitucionálního SWOG 9426 trialu. Celkem bylo hodnoceno 259 pacientů z období od 3/1995 do 6/2001. U pacientů s karcinomem prostaty byla v době zařazení do studie stanovena progresse onemocnění pomocí PSA kritéria, kdy minimální hodnota PSA musela být 4, nebo progresse pomocí radiologických kritérií. Všichni pacienti měli nasazenu kombinovanou androgenní blokádu (antiandrogen plus orchietomie nebo LHRH analog). 46% procent pacientů přijímalo flutamid, 48% pacientů bicalutamid, 6% nilutamid. 70% zařazených pacientů bylo klinické stádium D2 v době diagnózy. 218 pacientů bylo hodnoceno pro odpověď. Podobně jako v lokálních studiích celkem asi 15% pacientů odpovědělo po vysazení androgenní blokády při progresi onemocnění PSA kritériem (snížení o 50% a více od výchozí hodnoty). Nebyla zaznamenána žádná radiologická odpověď. Medián přežití při WF byl 20 měsíců. Tato data demonstrují relativně malý vliv WF na dobu přežití, ale doba do progresu onemocnění byla relativně prodloužena na dobu jednoho roku u 23% pacientů.

Stran terapie karcinomu močového měchýře bylo publikováno několik zajímavých studií. Německá skupina prezentovala studii fáze II s gemcitabinem (Gem) a paclitaxelem (Pac) s udržovací léčbou nebo bez ní u pacientů refrakterních na cisplatinu. Celkem bylo ve studii randomisováno 30 pacientů, s lokální progresí nebo s metastazujícím onemocněním, do dvou skupin: tří-týdenně podávaný Gem/Pac a dvoutýdenně podávaný Gem/Pac. Celková odpověď byla 44%, CR byly zaznamenány u 8 pac., PR bylo u 4 pac. Medián doby do progresu byl 5,1 měsíců, medián přežití 7,9 měsíců. U schématu A bylo zaznamenáno významně vyšší počet CR než u schématu B (7 vs. 1). Terapie u všech pacientů probíhala ambulantně. Závěrem lze konstatovat, že

kombinace Gem/Pac je účinným režimem u pacientů refrakterních na cisplatinu. Schema A poskytlo vyšší počet objektivních odpovědí. Dále se prokázalo, že tzv. udržovací léčba pomocí dvoutýdenního režimu je možná. Zda dokáže prodloužit přežití je otázka pro budoucí trialu fáze III.

U superficiálního karcinomu močového měchýře byla publikována studie fáze I s aplikací gemcitabinu u BCG refrakterního onemocnění. U pacientů nebylo možno provést cystectomii. Gemcitabin byl podáván intravesikálně dvakrát týdně po dobu jedné hodiny po 3 týdny. Po týdenní pauze byla aplikována druhá série a zhodnocení.

Léčbu dokončilo celkem 18 pacientů. Gem se projevilo jako značně účinný lék u takto předléčených pacientů. Sedm pacientů dosáhlo CR (negativní cytologie a kontrolní biopsie po léčbě). 4 pacienti měli smíšenou odpověď (negativní biopsie močového měchýře s pozitivní cytologií). Léčba byla dobře tolerována, minimální iritace močového měchýře. Při dávce 2 000 mg byla pozorována myelosuprese 3. stupně. Pro studii II. fáze byla doporučena dávka 2 000 mg/100 ml roztoku.

Zavedení nových cytostatik v léčbě kolorektálního karcinomu přineslo této problematice nový rozměr. V edukační lekci podal By lan Chau a Eric Van Cutsem hezký přehled současného přístupu v léčbě kolorektálního karcinomu. Nejpoužívanějšími režimy v adjuvantním podání jsou týdenní bolusový režim FU/FA Roswell Park a 5-ti denní bolusový režim Mayo Clinic. Přínos adjuvantní chemoterapie u starších pacientů (starších 65 let) nebyl zcela jasný. Poslední metaanalýza 3351 pacientů prokázala stejný benefit adjuvantní léčby jako u mladších pacientů s obdobnou toxicitou. Věk by tedy neměl být jediným kritériem pro vynechání adjuvantní chemoterapie.

Irinotecan zlepšuje celkové přežívání pacientů s kolorektálním karcinomem v první i druhé linii léčby pokročilého onemocnění. S ohledem na dobrý efekt u pokročilého onemocnění probíhají nyní dvě zásadní studie, které testují jeho přínos v adjuvantním podání - CALGB C89803 (irinotecan / týdenní bolusové podání FU/FA) a PETACC 3 Irinotecan / kontinuální FU/FA v dvoutýdenních intervalech). Kombinaci bolusové podání FU/FA preferují USA, na rozdíl od Evropy, která preferuje kontinuální podání. Ve studii CALGB C89803 byl zaznamenán vyšší počet úmrtí spojených s léčbou během prvních 60 dní, který byl až 3 násobně vyšší než počet úmrtí ve srovnávacím rameni. Překvapivě nebyla pozorována vyšší úmrtnost kombinace irinotecan/FU/FA ve studii PETACC 3.

Na základě těchto skutečností prezentoval L. Miller z Memorial Sloan-Kettering přehled všech randomizovaných studií 1. linie léčby pro metastazující kolorektální karcinom (MKK). Celkem 9 randomizovaných studií sledovalo efekt a toxicitu režimu FU/FA nebo FU/FA/irinotecan bolusově nebo v kontinuálním podání. Režimy s irinotecanem měly výrazně vyšší léčebnou odpověď (RR) a nižší úmrtnost během prvních 60 dní léčby. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v úmrtnosti mezi bolusovými a kontinuálními režimy. Úmrtnost z různých příčin během prvních 60 dní léčby chemoterapií se jeví být užitečným faktorem ve sledování mortality nových chemoterapeutických režimů.

M. Goldberg prezentoval předběžné výsledky toxicity randomizované studie u MKK, která srovnává tři léčebná ramena: rameno A: Saltzův režim (FU/FA bolus v týdenním podání + irinotecan) vs rameno B: FOLFOX (FU/FA kontinuálně v dvoutýdenních intervalech + oxaliplatinu) vs rameno C: Wasermanův režim (oxaliplatinu + irinotecan). Nejvíce úmrtí z různých příčin během prvních 60 dní bylo v rameni A (15 úmrtí proti 5 úmrtím v dalších dvou ramenech). Co se týká ostatní toxicity (GIT toxicity a hematologické toxicity) nejpříznivější profil byl v rameni C.

Podobně studie III. fáze srovnávající dvě léčebná ramena: rameno A: Mayo režim (242 pacientů) vs rameno B: FUFOX (vyšší dávky FU/FA v kontinuálním podání + oxaliplatin- 238 pacientů). Výrazně vyšší RR (48% vs 22%) a vyšší medián přežívání (38% vs 24%) a nižší hematologická toxicita (neutropenie G3/4 6,7% vs 23%) byla pozorována v rameni B. Navíc v rameni B nebylo zaznamenáno ani jedno úmrtí během prvních 60 dní léčby ve srovnání s 6 úmrtími v rameni A. Nehematologická toxicita byla podobná v obou ramenech.

V poslední době se často diskutují výhody týdenních režimů podávání irinotecanu ve srovnání s třítýdenním režimem. Zajímavá byla proto prezentace studie III. fáze, která srovnává oba zmíněné režimy jako chemoterapie další řady po selhání režimu FU/FA při léčbě MKK. Medián sledování byl 12,9 měsíce. V rameni s týdenním podáním bylo zařazeno 95 pacientů a v rameni s třítýdenním podáním 196 pacientů. Mezi oběma režimy nebyl rozdíl v 1 ročním přežívání, v době do progresu a ani v kvalitě života. Navíc byl třítýdenní režim spojen s signifikantně nižší výskytem průměrně G 3/4 ale mírně vyšším počtem neutropenií.

Dvě studie fáze III se zabývají léčbou lokálně pokročilého operabilního karcinomu jícnu. První studie (H.Burmeister) srovnává neoadjuvantní chemoradioterapii následovanou resekci vs samotná resekce. V neoadjuvanci byl použit režim FU/DDP. Celkové přežívání pacientů a doba do relapsu byly identické v obou ramenech. Jediným přínosem kombinované léčby byla delší doba do relapsu u spinocelulárního karcinomu, která se ale nepromítla do celkového přežívání pacientů. Podobné výsledky dosáhla randomizovaná studie fáze III., která srovnává radiochemoterapii následovanou resekci vs radiochemoterapii samotnou u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem jícnu. Pacienti, kteří dosáhli léčebnou odpověď po neoadjuvantní chemoterapii (3 cykly FU/DDP+ radioterapie- 20 Gy) byli randomizováni do dvou ramen: rameno A: pokračování v chemoradioterapii vs rameno B: resekce. Na základě výsledků obou studií lze říct, že chemoradioterapie je dobrou alternativou k operačnímu řešení lokálně pokročilého karcinomu jícnu. Doporučuje se primárně zvolit terapeutický postup- chemoradioterapie nebo operační řešení. Po dosažení remise po chemoradioterapii není nutné operační řešení.

#### Kontraverse v adjuvantní léčbě Ca prsu

Ve své edukační přednášce uvedla M.Picart základní pravidla doporučené adjuvantní léčby.

Při rozhodování o adjuvantní léčbě se doporučuje řídit konsensem tří hlavních iniciativ ve světě.

##### 1. Oxfordskými přehledy.

Oxfordské přehledy je iniciativa vzniklá v r.1980 a od té doby každých 5 let doplňována o nové doporučené postupy. Poslední přehledy byly publikovány v r.2000 a řídí se výstupem z 290 klinických studií.

##### 2. NIH/National Institutes of Health/konsensem.

Poslední konsensus byl vydán také v r.2000. Je určen pro lékaře, kteří se zajímají o léčbu Ca prsu, ale nejsou experty v problematice týkajících se diagnostických a léčebných postupů a kteří nejsou schopni rozlišit, které postupy jsou založeny na ověřených důkazech a které vyžadují další zkoumání.

##### 3. St.Gallen konsensem.

Ve švýcarském St.Gallenu se každé 2 až 3 roky scházejí experti, kteří se zabývají výzkumem, studiiemi a léčbou u Ca prsu a dle posledních ověřených postupů vydávají svůj konsensus. Poslední byl předložen v r.2001.

#### Základní akceptovaná data u hormonoterapie:

Adjuvantní podávání Tamoxifenu redukuje relapsy onemocnění u žen jakéhokoli stadia o 28% v případě pozitivních hormonálních receptorů. Doporučená délka adjuvantního podávání Tamoxifenu je 5 let. Prozatím probíhají studie, které chtějí ověřit, zda 10 leté podávání Tamoxifenu v adjuvanci má svůj benefit (studie ATLAS).

Je také prokázáno, že adjuvantní podávání Tamoxifenu redu-

kuje výskyt kontralaterálního Ca prsu u hormondependentních nádorů o 28%.

#### Základní akceptovaná data u chemoterapie:

Dle Oxfordských přehledů 3 až 6 cyklů adjuvantní chemoterapie (CMF nebo na bázi antracyklinů) signifikantně redukuje u žen do 50 let riziko smrti na nádorové onemocnění v horizontu 15 let bez ohledu na stav axilárních uzlin a hormonální citlivost. Antracykliny redukuje o 4% riziko recidivy a smrti na nádor v porovnání s CMF chemoterapií. Významnější úlohu hrají antracykliny u pacientek s N+.

#### Prognostické a prediktivní faktory:

V současné době nabývají na významu prognostické a prediktivní faktory. Dle těchto údajů lze pacientce „ušít na míru“ i terapii.

NIH konsensus 2000 udává prognostické a prediktivní faktory již akceptované

A. týkající se pacientky

- věk
- rasa

B. týkající se onemocnění

- velikost tumoru
- histologický typ tumoru
- axilární nodální status
- patologický grade
- stav hormonálních receptorů
- mitotický index

C. biomarkery

a prognostické a prediktivní faktory nové

B. týkající se onemocnění

- histologicky prokázaná vaskulární invaze
- kvantitativní parametry angioinvasze
- HER 2 neu
- P53

C. biomarkery

St.Gallen konsensus rozděluje rizikové kategorie Ca prsu zcela jednoduše na

##### 1. minimální a nízké riziko:

hormonální pozitivita, pT menší 2 cm, grade I, pacientky starší než 35 let, N-

##### 2. střední a vysoké riziko:

hormonální pozitivita a minimálně jedno z následujících-pT větší než 2 cm, grade 2-3, mladší než 35 let, N+ hormonální negativita a jakýkoliv další parametr, N+.

Adjuvantní léčba u pacientek s negativními hormonálními receptory:

Jedinou systémovou adjuvantní léčbou je pro tyto pacientky v r. 2002 chemoterapie. U pacientek s pozitivitou HER 2 neu potvrzenou FISH metodou je v běhu několik adjuvantních studií, kdy k chemoterapii je přiřazen trastuzumab. Jeho adjuvantní podání je přísně podmíněno zařazením do jedné ze 4 probíhajících studií.

#### Jaký je optimální chemoterapeutický režim?

Dle názorů ze St.Gallenu je chemoterapie CMF stále vhodná pro pacientky s nízkým rizikem. Antracyklinová chemoterapie je obecně lepší než chemoterapie CMF, zvláště u pacientek s N+ a u vysocerizikových pacientek s N-.

V USA se nejčastěji podává antracyklinová chemoterapie režimem AC (doxorubicin, cyclophosphamid). NIH konsensus se snaží zodpovědět otázku, zda je nutné do této kombinace připojit i 5-fluoro-uracil. Názory na taxany v adjuvantní léčbě jsou prozatím rezervované.

#### Který antracyklin je optimálnější?

Tato otázka zní doxorubicin versus epirubicin. Obě látky jsou semisintetické deriváty daunorubicinu s podobnou farmakokinetikou. Doxorubicin byl do klinické praxe zaveden v r.1970 zprvu pro metastatické onemocnění a poté i do adjuvantní léčby v Evropě i v USA.

Epirubicin byl zaveden v Evropě v r.1980 a v USA až v r.1990. Potvrdilo se, že obě látky mají stejný léčebný účinek v ekviva-

lentních dávkách s potvrzenou menší toxicitou Epirubicinu při metastatických stadiích onemocnění.

Jak dlouho podávat adjuvantní chemoterapii?

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) analyzovala výsledky 11 trialů, kterých se zúčastnilo 6000 žen. Byla nastolena otázka, zda je efektivní podávat adjuvantní chemoterapii déle než 6 měsíců. Všeobecně nebyla potvrzena signifikantní redukce rekurence a mortality u více než 6 měsíčního podávání adjuvantní chemoterapie.

Adjuvantní systémová léčba u pacientek s Ca prsu s pozitivními hormonálními receptory:

Celosvětová zkušenost s adjuvantním podáváním tamoxifenu byla potvrzena. EBCTCG analyzovala 55 randomizovaných studií zahrnujících 37000 žen a dokumentovala výborný účinek Tamoxifenu u žen s pozitivními hormonálními receptory. Účinek Tamoxifenu je limitován u žen s negativními hormonálními receptory a u žen, kterým se podával méně než 5 let v adjuvantní terapii.

Léčebný postup u postmenopausálních pacientek:

V posledních 10 letech je jasně zřetelný rozvoj léčby s pomocí selektivních inhibitorů aromatas. Klinicky zkoušeny jsou anastrozol, letrozol a exemestan. První studie poukazovaly na léčbu těmito inhibitory aromatas, které jsou srovnatelné nebo lepší při podávání jako II.linie hormonoterapie u metastatického onemocnění v porovnání s progestiny. Druhá generace studií demonstruje účinek selektivních inhibitorů podávaných jako primární hormonoterapie u metastatického onemocnění. V porovnání s Tamoxifenem se jeví jejich léčba jako srovnatelná nebo lepší. Vzhledem k vedlejším účinkům Tamoxifenu i selektivních inhibitorů aromatas je vhodné při riziku trombembolické nemoci nabídnout ženě inhibitory aromatas a v případě rozsáhlé osteoporsy dáme přednost Tamoxifenu.

Léčebný postup u premenopausálních pacientek:

EBCTCG potvrzuje, že ovariální ablace nebo suprese (chirurgická, radiační, chemická) jako samostatná léčebná metoda redukuje roční rekurenci choroby o 25%.

NIH + St.Gallen konsensus odsouhlasili ovariální ablacii nebo supresi jako adjuvantní léčebnou modalitu u žen s hormonální pozitivitou tumoru. LHRH analoga se doporučuje podávat 2 až 5 let k další hormonoterapii.

Tamoxifen má význam i pro mladší pacientky, pokud mají pozitivní hormonální receptory.

U premenopausálních žen s nízkým rizikem a vysokou hormonální pozitivitou můžeme v případě, že si žena nepřeje nebo nemůže mít nasazenu chemoterapii, nabídnout hormonoterapii, která v těchto případech má stejný účinek jako CMF chemoterapie.

Role ovariální ablace s nebo bez Tamoxifenu je důležitou otázkou u všech premenopausálních žen, včetně těch, které obdržely chemoterapii. Zvláště je důležitá u mladých pod 35 let, které mají špatné výsledky, když jsou léčeny pouze samotnou chemoterapií.

Které ženy nemusí být léčeny?

Otázkou zůstávají ženy nad 70 let s tumorem s prokázanými negativními hormonálními receptory. Zvláště ženy bez interkurentních chorob, často nazývané „fit“ ženy. Studie prozatím neexistují, je nutné v těchto případech postupovat vždy individuálně.

Literární údaje udávají DFI 90% po 10 letech sledování u žen s T menším než 1 cm, N- a negativními hormonálními receptory bez adjuvantní terapie.

Výběr několika zajímavých abstraktů:

III fáze porovnávající TAC versus FAC v adjuvantní léčbě u pacientek s N+. (Nabholtz a spol.)

U pacientek s N+ v adjuvantní léčbě se porovnává TAC (doxetaxel 75, doxorubicin 50, cyclophosphamid 500) podaný v intervalu 3 týdnů celkově 6x s chemoterapií FAC (500/50/500) po 3 týdnech celkově 6x. Do studie bylo zahrnuto přes 1400 pacien-

tek. Tyto byly rozděleny po chirurgické intervenci na N1-3 a N4+, u SR pozitivních byl podán adjuvantně Tamoxifen v délce 5 let od zakončení chemoterapie, radioterapie byla lokoregionální. DFI byl v rameni TAC signifikantně vyšší o 8%. OS u pacientek s N1-3 byl také signifikantně vyšší v rameni s TAC. Zajímavé prozatím zůstává, že pacientky s N4+ nemají žádný rozdíl v OS při podání TAC nebo FAC.

Multicentrická třiramenná randomizovaná studie HD weekly Taxol versus standardní týdenní dávka u pacientek s MBC. M.Sikov a spol.

261 pacientek s MBC bylo léčeno 3 dávkami TAXOLU weekly (150 / 175 nebo 80 mg/m<sup>2</sup>). V remisi nebo stabilizaci onemocnění pokračovaly v léčbě 80 mg/m<sup>2</sup>. Při porovnání jednotlivých dávek se doporučuje týdenní optimální dávka Taxolu 80 mg/m<sup>2</sup>. Bylo dosaženo stejných účinků s podstatně menší toxicitou.