

ASCO 2014

Dagmar Brančíková, Zdeněk Mechl

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU, Brno – Bohunice

Onkologie 2014; 8(4): 187–190



American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

Téma letošní konference bylo „Věda a společnost: dalších 50 let“. Prezident kongresu dr. Clifford Hudis ve své přednášce uvedl, že dojde k expanzi prostředků, o kterých víme, že jsou efektivní, a také k expanzi pochopení, kde působí, kdy působí a kdy nepůsobí. Musíme identifikovat zákroky, které mají vyšší a nižší hodnotu a využívat zdroje účinněji. Například v minulých letech byla imunoterapie v léčbě nádorů jen nevýznamnou modalitou, dnes je pro některé nádory efektivní léčbou.

Léčbu jednotlivých pacientů je nyní možno individuálně přizpůsobit na základě známých prediktorů léčebné odpovědi, a tím vynaložit náklady na léčbu co nejúčelněji. Každý nový, do široké klinické praxe zaváděný postup, je nutno hodnotit komplexně z hlediska poměru přínosů a nákladů pro jednotlivé skupiny pacientů, vybrané dle příslušných prediktorů.

Bylo prezentováno více jak 5 500 příspěvků, z toho 2 900 předneseno ústně. Mezi nejvíce očekávanými údaji byly výsledky velkých klinických studií, závěry studie TEXT a SOFT u premenopauzálních žen s časným karcinomem mammy s pozitivními hormonálními receptory, trial ALLTO u HER2 cílených látkách u HER2 pozitivních časných karcinomů mammy. Přínosné byly výsledky ze studie fáze 3 u metastatických prostatických karcinomů a metastatických kolorektálních karcinomů, které vedou k rozšíření možností klinické praxe a v konečném důsledku k prodloužení přežití u větších skupin nemocných.

Z edukačních jednání zaujal přehled o transformaci imunoterapie v průběhu posledních let. Velký zájem se soustředil na výzkum PD inhibitorů (programmed death), některé jsou v pokročilém stadiu vývoje a budou pro kliniku k dispozici během několika let, (nivolumab, pembrolizumab). Tyto látky již dříve prokázaly

aktivitu u několika typů karcinomů, včetně melanomu, plic a ledvin a nyní se zájem soustředil na identifikaci pacientů, kteří by mohli na tuto léčbu odpovědět.

Bylo velmi těžké vybrat nejpřínosnější sdělení. Vybrali jsme několik nejvíce komentovaných sdělení.

Indukční terapie je u lokálně pokročilých karcinomů hlavy/krku přínosná (Abst. 6004)

Dr. Ghi prezentovala výsledky multicentrické studie fáze II-III. V části studie fáze II byla ověřována aktivita a proveditelnost indukce docetaxelem, cisplatinou a 5-fluorouracilem (TPF), následovaná chemoradioterapií ve srovnání se samotnou chemoradioterapií. V části fáze III byl v obou ramenech přidán cetuximab. Zařazeno bylo 421 pacientů ve stadiu III a IV nerezekabilních nádorů oblasti hlava/krk. Indukční chemoterapie následovaná jednou ze dvou konkomitantních terapií celkové přežití, ve srovnání se samotnou konkomitantní terapií prodloužila. Rozdíly v kompletních odpovědích (CR) hovořily jednoznačně pro indukci. Po indukci bylo zaznamenáno 68 % částečných remisí (PR) a 8 % CR, s celkovou odpovědí (ORR) 76 %. Po konkomitanci nebyla ORR mezi skupinou s indukcí a bez indukce rozdílná, ale počet CR ve skupině s indukcí byl vyšší, 43,5 % vs. bez indukce 28 %.

Závěrem, u pacientů s místně pokročilým karcinomem hlavy/krku, indukce TPF následovaná CRT nebo cetuximab + radioterapie výrazně zlepšuje dobu bez progresu a celkové přežití, bez ohledu na typ konkomitantní strategie.

V diskuzi bylo zmíněno, že dřívější studie účinnost indukce jednoznačně neprokazovaly, což mohlo být způsobeno malým počtem pacientů ve studiích. Důkaz potenciálního přínosu cetuximabu vyžaduje větší počet pacientů.

Bevacizumab a cetuximab mají u metastatického karcinomu kolorekta (CRC) stej-

né výsledky přežití. (Abst. LBA3). Dr. Venook uvedl, že v léčbě metastatického karcinomu kolorekta, které nemají KRAS mutaci, jsou v současné době stejně účinné čtyři léčebné režimy první řady. Autor použil v léčbě první řady metastatického adenokarcinomu kolon a rekta bevacizumab a cetuximab v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI. Zařazeno bylo 1 137 pacientů s KRAS wild type (kodon 12 a 13). Celkové přežití a doba bez progresu byly stejné jak pro bevacizumab, tak pro cetuximab + chemoterapie. V kombinaci s chemoterapií tyto zcela odlišné biologické terapie nepřinesly rozdílné výsledky. Celkové přežití bylo 29,0 měsíců pro bevacizumab + chemoterapie a 29,8 měsíců pro cetuximab a chemoterapii. Doba bez progresu byla 10,84 měsíců vs. 10,45 měsíců.

Závěr – mezi uvedenými léčebnými režimy není rozdíl.

V diskuzi zdůraznil dr. Tabernero, že medián přežití pacientů s metastatickým CRC dosáhl nové hranice, okolo 30 měsíců. Pro klinickou praxi to znamená, že i metastatický karcinom tlustého střeva (stejně jako karcinom prsu a prostaty) se stává onemocněním chronickým.

Adjuvantní podání ipilimumabu prodlouží dobu bez recidivy u melanomu ve stadiu III. (Abst. LBAQ9008).

Indukční terapie s ipilimumabem u pacientů s melanomem stadia III prokázala ve srovnání s placebem prodloužení doby bez recidivy. Dr. Eggermont prezentoval výsledky randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III – (EORTC 18071).

Cílem studie bylo určit účinek adjuvantního podání ipilimumabu u pacientů po resekci melanomu stadia III s vysokým rizikem recidivy. Randomizováno bylo 951 pacientů, kteří dostali buď 4 dávky 10 mg/kg ipilimumabu co 3 týdny, následované udržovací terapií v intervalu 3 měsíců

po dobu 3 let (475 pacientů), nebo indukci a udržovací terapii s placebem (476 pacientů). Pacienti, kteří dostali ipilimumab, měli delší dobu bez známek recidivy (RFS), s mediánem 26,1 měsíců ve srovnání s 17,1 měsíců pro placebo, dvou a tříleté RFS bylo 51,5 % a 46,5 % pro ipilimumab a 43,8 % a 34,8 % pro placebo. Přibližně 50 % pacientů, kteří začali léčbu s ipilimumabem, ukončilo léčbu předčasně pro vedlejší účinky, pět exitů (1,1 %) souviselo s přípravkem (3 x GI perforace, myokarditis a Barré syndrom).

V komentáři dr. Gershenwald uvedl, že závěry jsou ještě předčasné a důležité budou údaje přežití. Upozorňuje na vysokou toxicitu, dávka 10 mg/kg váhy není FDA povolena pro použití při vzdálených metastázách melanomu. Také vysoká cena může být problémem této nové terapie pro uvedení do klinické praxe.

Přidání cetuximabu nebylo u pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta s aktivací mutace RAS přínosné. (Abst 3505). Optimální protinádorovou léčbu u individuálních pacientů by mohla osvětlit molekulární charakteristika nádorů a jejich vztah ke klinickým efektům protinádorových látek. U dosud neléčených metastatických kolorektálních karcinomů byl prezentován ve dvou velkých klinických studiích vztah mutace nádorové RAS a efekt léčby. Dr. Tejpar hovořil o multicentrické studii fáze II OPUS, ve které bylo zařazeno 337 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Bylo demonstrováno, že zatím co přidání cetuximabu k FOLFOX 4 v první linii léčby zlepšilo ORR a PFS u pacientů s KRAS kodon 12/13 WT, u pacientů s mutací KRAS bylo podání cetuximabu spojeno s negativními výsledky. Pacienti s RAS WT nádory, kteří dostali FOLFOX 4 a cetuximab měli více remisí ve srovnání s těmi kteří dostali pouze FOLFOX 4 (57,9 % vs. 28,6 %). Podskupiny pacientů s jakoukoliv RAS mutací (KRAS kodon 12/13WT nebo jiný RAS) měli horší efekt ve srovnání s těmi pacienty, kteří dostali FOLFOX 4 a cetuximab (PFS 5,6 měsíce vs. 7,8 měsíce). Autor doporučuje, že pacienti s jakoukoliv mutací RAS nejsou pro tyto kombinace vhodné.

Dr. E. Van Cutsem pokračoval předložením výsledků multicentrické studie fáze III **CRYSTAL**. U pacientů s KRAS kodon 12/13 přidání cetuximabu k terapii první linie FOLFIRI vedlo ke zlepšení ORR, PFS a OS (ORR 66,3 % vs. 38,6 %, PFS 11,4 měsíců vs. 8,4 a OS 28,4 měsíců vs. 20,2 měsíců). Přidání cetuximabu u pacientů s RAS mutacemi nebylo přínosné (ORR 31,7 % vs. 36 %, PFS 7,4 měsíců vs. 7,5, OS 16,4 měsíců vs. 17,7 měsíců). Van Cutsem doporučuje, aby k výběru nejvhodnější terapie první řady byl každý pacient s mCRC extenzivně testován na všechny RAS aktivující mutace.

V diskuzi dr. Meropol komentoval, rozdíl v biologii a odpovědi na léčbu spočívají zřejmě v mutacích RAS.

50 let karcinomu prsu: dramatický pokrok léčby založený na lepším pochopení biologie.

Dr. M. Morrow uvedla v přehledové přednášce pokrok ve výzkumu karcinomu prsu.

- 1950–60: radikální mastektomie se stala standardem,
- 1960: první trialy adjuvantní terapie,
- 1970: kombinační chemoterapie a adjuvantní léčba se stala standardem,
- 1980: zachovná chirurgie s radioterapií přináší stejné výsledky jako mastektomie,
- 1990: identifikace BRCA1/BRCA2 mutací,
- 1998: prevence ER + karcinomu prsu dlouhodobých podáním tamoxifenu,
- 2001: trastuzumab + chemoterapie prodlužuje přežití u HER2 + metastatických karcinomů,
- 2005: randomizované studie demonstrují dobré výsledky hypofrakční radioterapie,
- 2010: inhibitory aromatasy zlepšují DFS u postmenopauzálních žen,
- 2011: axilární disekce není nezbytná u všech žen s N+,
- 2012: přidání taxanů v adjuvantní terapii snižuje % recidiv,
- 2013: pertuzumab je první látkou schválenou pro neoadjuvanci.

Za posledních 50 let se léčba karcinomu prsu vyvinula z disfigurující chirurgie a radioterapie do multimodálního postupu, se sníženou mortalitou a prodloužením přežití. Vývoj v poslední době akceleruje v prevenci, diagnostice a léčbě. Byly stanoveny jednoznačně prognostické skupiny a léčba je vedena striktně dle prediktivních faktorů.

Výsledky trialu ALTO dávají vznik otázce přístupu lékového vývoje v léčbě časného karcinomu prsu. (Abst LBA4). Dr. M. Piccart-Gebhart hovořila o dlouho očekávaných výsledcích studie fáze III ALTO. Výsledky studie vyvrátily hypotézu, že anti-HER2 terapie s lapatinibem + trastuzumab v adjuvantním podání u časných stadií HER2 pozitivních karcinomů prsu zvyšují výsledky. Studie měla 4 ramena: trastuzumab, lapatinib, trastuzumab následovaný lapatinibem a trastuzumab + lapatinib. Doba bez známek progresu (DFS) pro trastuzumab za 4 roky byla 86 %, OS 94 %, pro kombinaci 88 %, nejhorší výsledek byl zaznamenán pro samotný lapatinib.

Suprese ovariální funkce + exemestan zlepšují bezpříznakové období u časných karcinomů prsu. (Abst LBA1). Dr. Pagani prezentovala

kombinovanou analýzu studie **TEXT a SOFT**. Oba protokoly byly navrženy k určení optimální endokrinní terapie pro premenopauzální ženy s časným karcinomem prsu. Trial SOFT hodnotil ovariální supresi tamoxifenem. Bylo zařazeno 3 066 žen, randomizace: 5 let exemestan + suprese ovariální funkce (OFS), nebo tamoxifen + OFS nebo pouze tamoxifen. Za 5 let: 97,5 % exemestan + OFS, ve srovnání s 94,8 % tamoxifen + OFS.

V protokolu TEXT bylo zařazeno 2 672 žen. Všechny byly premenopauzální HR+ časný karcinom prsu. Ženy byly randomizovány po chirurgii na 5 let podání exemestanu a OFS nebo tamoxifen a OFS. Za 5 let bylo 97,6 % žen ve studii bez známek choroby, ve srovnání s 94,6 % kombinace tamoxifen + OFS. Dr. Pagani hodnotí, že pro premenopauzální ženy je HR+ exemestan + OFS novou léčebnou možností.

Karcinom prsu s kostními metastázami: méně zoledronové kyseliny je možné.

Dr. Hortobagyi hovořil o randomizované studii **OPTIMIZE-2**. (Abst. LBA 9.500). Přínos zoledronové kyseliny v redukci rizika komplikací z kostních metastáz byl již demonstrován v celé řadě studií. Většinou je podáván po diagnóze kostních metastáz v i.v. infuzi v intervalu 3–4 týdny po dobu jednoho roku. Ve studii OPTIMIZE-2 byl ověřován méně intenzivní režim, podání co 12 týdnů ve srovnání s měsíčním podáním po dobu jednoho roku. Randomizováno bylo 403 žen s karcinomem prsu a kostními metastázami. Výsledky kostních událostí bylo stejné 22 % vs. 23,2 %, znamená to, že méně časté podání není horší. Také bylo méně vedlejších účinků zoledronové kyseliny, tj. osteonekrózy nebo nefrotoxicity.

Stav mutace BRCA v kombinaci s proteinem BCL2 v predikci relapsu u triple negativních karcinomů prsu, léčených adjuvantní chemoterapií s antracykliny.

(Abst 1132). Dr. Bouchalová a dr. Svoboda prezentovali skupinu 187 pacientek s BRCA mutací, u kterých exprese BCL2 se ukázala být prediktorem relapsu a indikátorem horší prognózy u pacientek po adjuvantní chemoterapii s antracykliny.

Studie fáze III POEMS: prevence časně menopauzy. (Abst LBA505). Dr. Moore hovořila o studii POEMS, závažné sdělení z oblasti hormonální léčby karcinomu prsu. Studie se soustředila na hormon-independentní pacientky, stadia I-IIIa. U pacientek po kombinované chemoterapii s cyklofosfamidem byl prokázán efekt LHRH analogů jednak v úloze ochrany ovariální tkáně, tak i v úloze zachování plodnosti a počtu úspěšně dokončené gravidit. DFS po dvou letech bylo 78 % proti 89 % v rameni s goserelinem a OS 82 % proti 92 % v rameni s goserelinem.

AVATAXHER: randomizovaná, multicentrická studie zkoumající přidání bevacizumabu k neoadjuvantnímu podání trastuzumabu a docetaxelu u pacientek v časném stadiu HER-2 pozitivních karcinomů prsu. (Abst 507). Dr. Coudert hodnotil synergní účinek trastuzumabu a bevacizumabu u v léčbě karcinomu prsu T2,T3. Byly podány 2 cykly trastuzumabu s docetaxelem 100 mg/m² a efekt zhodnocen dle PET. Pokud byl zjištěn pokles aktivity v ložisku na méně než 70 %, byli pacienti randomizováni do skupiny pro bevacizumab nebo bez něj a ostatní pokračovali v neoadjuvanci (4 série stejným režimem). V rameni s bevacizumabem bylo 43,8 % patologických kompletních remisí (pCR), v rameni bez bevacizumabu jen 24 %. Nebyla odezva v DFS a OS. Časnou odpověď dle PET je možno použít pro optimalizaci léčby.

Účinek ztráty váhy, s nebo bez cvičení na hormonální hladiny spojené s rizikem karcinomu u postmenopauzálních žen. (Abst 1504). Dr. May prezentovala závěr preventivní studie **SHAPE 2**, ve které bylo hodnoceno 243 necvičících a nekouřících postmenopauzálních žen z Holandska. Ženy byly randomizovány

do skupin s redukční dietou, cvičením a skupiny kontrolní. Ve skupině s dietou byla redukována strava o 250 kcal denně a konečným výsledkem měl být váhový úbytek o 5–6 kg. Po dobu 16 týdnů byly sledovány hormonální hladiny (estradiol, testosteron). Hladina volných hormonů byla snížena u obou skupin oproti kontrolní (p value méně než 0,025 pro estradiol.) Cvičící skupina měla největší benefit, když došlo k výraznému snížení hladiny volných hormonů, a tím i k významnému snížení rizika vzniku maligního onemocnění.

Bevacizumab v adjuvantní léčbě HER-2 negativních karcinomů prsu. (Abst 500). Dr. Miller hovořil o výsledcích studie **ECOG E 5103**, adjuvantní podání bevacizumabu u HER negativního karcinomu prsu. 4994 pacientek bylo rozděleno do 3 ramen (doxorubicin + cyclofosamid + 2 cykly paclitaxelu týdně + placebo, v druhém rameni byl současně podáván k režimu bevacizumab a ve třetím rameni byl podáván bevacizumab a po chemoterapii další monoterapie bevacizumabem, 10 cyklů). Nebylo dosaženo rozdílu v OS ani v DSF a přidání bevacizumabu se tedy neukázalo přínosným.

Zvýšení nádor infiltrujících lymfocytů a imunomodulační efekt u podtypu triple negativního karcinomu prsu a odpověď na neoadjuvanci s platinou. (Abst 1 000).

Dr. Vinayek prezentovala studii **PreCOG 0105**, hodnotila v neoadjuvanci režim karboplatina + gemcitabin + iniparib u 80 pacientek a jako prognostický a prediktivní faktor zvolila TIL (tumor infiltrující lymfocyty). Byly zahrnuty i pacientky s mutacemi BRCA, infiltrace nádoru více než 50 % TIL byla nazvána jako LPBC (lymphocyt predominant breast cancer) a tato skupina měla největší pravděpodobnost dosažení pCR 56 % oproti ostatním typům s pouze pCR 38 %. Z hlediska prognózy je výsledek slibný a TIL se ukazují být jedním z možných prediktorů odpovědi na platinové deriváty a zároveň i indikátorem dobré prognózy.

MUDr. Dagmar Brančíková

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 639 00 Brno
dagmar.brancikova@fnbrno.cz
