

## ASCO 2009 – novosti v zdravljenju tumorjev prebavil

Vaneja Velenik in Janja Ocvirk

V Orlandu (ZDA) je od 25. maja do 2. junija 2009 potekalo 45. znanstveno posvetovanje ASCO (American Society of Clinical Oncology) o novostih v onkologiji. Sodelovalo je 26.000 udeležencev. Predstavljenih je bilo več kot 4000 znanstvenih in izobraževalnih prispevkov. Udeležba je bila sicer manjša kot prejšnja leta, znanstvena raven prispevkov in predavanj pa na doslej najvišji ravni. Glavna tema srečanja je bila prilagajanje onkološkega zdravljenja posamezniku in vrsti raka, s tem pa izboljšanje učinkovitost in zmanjšanje stroškov zdravljenja. V nadaljevanju predstavljava nekatere poudarke s področja tumorjev prebavil.

### Schema Capox 50 poveča delež popolnih odgovorov pri lokalno napredovalem raku danke

V prospektivno, randomizirano francosko raziskavo ACCORD 12/0405 je bilo vključenih 598 bolnikov z rakom danke stadijev T3/T4, N0/N1/N2, M0. Skupina A je prejela Cape 45 (5-tedensko obsevanje s tumorskim odmerkom 45 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 Gy in z 800 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dvakrat na dan na obsevalne dni), skupina B pa Capox 50 (obsevanje s tumorskim odmerkom 50 Gy v dnevni odmerkih po 2 Gy, 800 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dvakrat na dan na obsevalne dni in 50 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatin enkrat na teden). Operirani so bili 6 tednov po končanem predoperativnem zdravljenju. Zdravljenje s pooperativno kemoterapijo je bila prepuščeno terapevtovi presoji. Hipoteza raziskovalcev je bila, da se z intenzivnejšo kemoterapijo v sklopu predoperativnega zdravljenja delež popolnih odgovorov poveča za 9 %. Sekundarni cilji so vključevali toksičnost, delež radikalnih operacij in operacij z ohranjenim analnim sfinktrom, lokalno kontrolo, preživetje brez znakov bolezni, skupno preživetje, seksualno funkcijo in delovanje črevesa. Rezultati o toksičnosti so bili prvič predstavljeni na lanskem srečanju. Pri bolnikih v skupini B so ugotovili statistično značilno večjo toksičnost stopnje 3 in 4 kot pri skupini A (25 % proti 11 %;  $p < 0,0001$ ). Celotni odmerek obsevanja je prejelo 99 % bolnikov v skupini A in 90 % bolnikov v skupini B. Pri slednjih sta bila le 2 % bolnikov obsevana z manj kot 44 Gy. Operiranih je bilo 98 % bolnikov iz skupine A in 99 % bolnikov iz skupine B. Perioperativna toksičnost je bila v obeh skupinah primerljiva, prav tako tudi trajanje hospitalizacije in delež operacij z ohranjenim analnim sfinktrom. Delež popolnih patohistoloških odgovorov je bil v skupini z oksaliplatinom večji (19 % proti 14 %;  $p = 0,11$ ), statistično značilno večji pa je bil delež skoraj popolnih odgovorov (v kirurškem resektatu so bile posamezne tumorske celice) (41 % proti 30 %;  $p = 0,008$ ). Delež radikalnih resekcij je bil primerljiv, prav tako delež bolnikov, pri katerih je bil tumor od radiarnega roba oddaljen 0 do 1 mm (12 % v skupini A in 7 % v skupini B;  $p = 0,21$ ). Statistično značilno večji pa je bil v skupini A delež tistih, pri katerih je bil tumor od radiarnega roba oddaljen 0 do 2 mm (19 % proti 9 %;  $p = 0,017$ ).

Rezultati podobne italijanske raziskave STAR-01, v katero je bilo vključenih 747 bolnikov, niso potrdili večjega deleža popolnih patohistoloških odgovorov po kemoradioterapiji s 5-fluorouracilom (5-FU) v neprekinjeni infuziji (225 mg/m<sup>2</sup>/dan), oksaliplatinom (60 mg/m<sup>2</sup> enkrat na teden) in obsevanjem s tumorskim odmerkom 50,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 Gy v primerjavi z enakim zdravljenjem brez oksaliplatin. V obeh skupinah je bil ta delež 16-odstoten. V skupini bolnikov, ki so prejeli oksaliplatin, pa je bil statistično značilno manjši delež tistih, pri katerih so bili med operacijo ugotovljeni oddaljeni zasevki (0,5 % proti 3 %;  $p < 0,001$ ).

Prezgodaj je še, da bi na podlagi rezultatov omenjenih raziskav priporočili rutinsko uporabo oksaliplatin v predoperativnem zdravljenju raka danke. Na odgovor, ali bodo bolniki z dobrim odgovorom na zdravljenje imeli tudi boljše preživetje, bo treba še počakati, saj jim sledijo še 1 leto.

### Kemoradioterapija ploščatoceličnega raka analnega kanala s 5-FU in mitomicinom ostaja standard

Izsledki do sedaj največje raziskave zdravljenja raka analnega kanala, randomizirane raziskave faze III ACT II, kažejo, da kemoradioterapija s cisplatinom ni učinkovitejša od standardnega zdravljenja z mitomicinom. Namen raziskave je bil ugotoviti, ali zamenjava mitomicina-C s cisplatinom izboljša delež popolnih odgovorov na kombinirano zdravljenje in ali vzdrževalna kemoterapija s 5-FU in cisplatinom po končanem zdravljenju izboljša lokalno kontrolo in preživetje. 940 bolnikov s histološko potrjenim ploščatoceličnim rakom stadija T1-4 je bilo obsevanih s tumorskim odmerkom 50,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 Gy, terapija pa je trajala 5,5 tedna. Skupina A (471 bolnikov) je prejela 12 mg/m<sup>2</sup> mitomicina v bolusu prvi dan obsevanja. Skupina B (469 bolnikov) je prejela 60 mg/m<sup>2</sup> cisplatin v intravenski infuziji 1. in 29. dan. Bolniki v obeh skupinah so prejeli 5-FU (5-fluorouracil) v neprekinjeni infuziji od 1. do 4. dne in od 29. do 32. dne zdravljenja. 448 bolnikov je prejelo še 5-FU in cisplatin 11. in 14. teden. 446 bolnikov vzdrževalnega zdravljenja ni prejelo. Po srednjem času sledenja 2,5 leta je bil delež popolnih odgovorov na kombinirano zdravljenje v skupini z mitomicinom 94-odstoten in s cisplatinom 95-odstoten. Pri bolnikih, ki so prejeli cisplatin, so ugotovili statistično značilno manj toksičnih pojavov stopnje 3 in 4 kot pri bolnikih z mitomicinom (12 % proti 25 %;  $p < 0,001$ ). Delež bolnikov s kolostomo je bil v obeh skupinah majhen (11 % v skupini s cisplatinom in 14 % v skupini z mitomicinom). Preživetje brez ponovitve bolezni (PBPB) v skupinah z vzdrževalno terapijo ali brez nje je bilo 75-odstotno, celotno preživetje pa 85- oz. 84-odstotno. Krivulji PBPB sta se začeli razhajati po 3 letih sledenja. Pri 7 bolnikih, pri katerih je sledenje trajalo 7 let, se je krivulja z vzdrževalno kemoterapijo povzpela do 80 %, pri bolnikih brez nje pa je padla na 60

% Na podlagi teh rezultatov so avtorji raziskavo ocenili kot dobro negativno študijo, čas sledenja bolnikov pa je prekratek, da bi jo kot tako tudi dokončno vrednotili. Poudarili so, da bi bilo v vzdrževalnem zdravljenju dobro preizkusiti zaviralce receptorjev epidermalnih rastnih dejavnikov, saj so ti receptorji čezmerno izraženi pri večini bolnikov s ploščatočeličnim rakom analnega kanala.

#### Vistonuridin je učinkovit peroralni antitod 5-FU

Predstavniki podjetja Wellstat Therapeutics so predstavili vistonuridin (PN401), protiučinkovino predozirani kemoterapiji s 5-FU. Predoziranje je največkrat posledica aplikacije celotnega odmerka zdravila v enem dnevu, čeprav je odmerek predpisan za večdnevni cikel. Blagi gastrointestinalni znaki se začnejo pojavljati v 4 dneh, izrazita toksičnost pa nastopi v 1 tednu in se kaže kot padec števila nevtrofilcev, mukozitis ali stomatitis, slabost in driska. Bolnik običajno umre. Pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo s 5-FU, se znaki hude toksičnosti pojavijo hitreje. Po podatkih NIH (National Institute of Health) se v ZDA s 5-FU zdravi 275.000 bolnikov na leto. Pri 3 % bolnikov pride do resnih toksičnih zapletov, zaradi katerih na leto umre 1300 bolnikov. V medicinski literaturi je objavljenih 11 primerov predoziranja s 5-FU, vsi bolniki so zaradi tega umrli. V raziskavi avtorjev prispevka je 17 bolnikov, ki so prejeli prevelik odmerek 5-FU, v naslednjih 4 do 96 urah zaužilo vistonuridin. Vsi so okrevali.

Uridin je naravni nukleozid, znan kot specifični antitod 5-FU. Njegova absorpcija, če je zaužit peroralno, ni zadostna. Absorpcija vistonuridina je dobra, v telesu pa se hitro pretvori v uridin. Ta zmanjša vključevanje presnovkov 5-FU v genski material normalnih celic organizma. Vistonuridin omogoča 8-krat večji vnos uridina v krvni obtok kot samo uridin. Še vedno ga preizkušajo, uporablja pa se lahko po predhodni odobritvi FDA (Food and Drug Administration).

#### Herceptin – novost v zdravljenju raka želodca

Predstavljeni so bili rezultati randomizirane multicentrične raziskave faze III o zdravljenju bolnikov z napredovalim karcinomom želodca, in sicer samo s kemoterapijo ali pa s kemoterapijo in trastuzumabom ToGA. Bolniki s karcinomom želodca imajo ekspresijo HER 2 v 22 % (35 % bolnikov z rakom gastroezofagealnega prehoda, 33 % z intestinalnim tipom, 6 % z difuznim tipom). Na HER 2 je bilo testiranih več kot 4000 bolnikov, od tega jih je imelo pozitiven rezultat 594; ti so bili nato vključeni v raziskavo. Bolniki so bili zdravljeni s kemoterapijo s kapecitabinom in cisplatinom, polovica pa jih je prejela še Herceptin. Raziskava je bila predčasno ustavljena zaradi dobrih rezultatov, saj dodatek Herceptina skupno preživetje podaljša za 2,7 meseca, in sicer z 11,1 na 13,8 meseca ( $p = 0,046$ ). Herceptin bo po registraciji (pričakujemo jo decembra 2009) postal priporočeno zdravljenje za bolnike z napredovalim karcinomom želodca, ki so pozitivni za HER 2.

#### Bevacizumab v adjuvantnem zdravljenju karcinoma debelega črevesa

Velika prospektivna, randomizirana klinična raziskava faze III NSABP C-08 je ugotavljala, koliko bevacizumab koristi pri

kemoterapiji FOLFOX6 v adjuvantnem zdravljenju karcinoma debelega črevesa. Dodatek bevacizumaba ni statistično značilno podaljšal 3-letnega preživetja brez bolezni, kar je bil primarni cilj raziskave, je pa statistično značilno zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni, nov primarni tumor ali smrt ( $p = 0,0004$ ).

#### Metastatski karcinom debelega črevesa – primarna operacija tumorja pri bolnikih v stadiju IV naj ne bi bila potrebna

Predstavljenih je bilo kar nekaj kliničnih raziskav, ki so ugotovljale, da je pri karcinomu črevesa, če so se že pojavili zasevki, potrebna primarna resekcija. Čeprav ni jasno dokazano, da je resekcija primarnega tumorja koristna, se pri večini bolnikov še vedno opravi. Retrospektivna raziskava, ki je bila opravljena na Memorial Sloan-Kettering med letoma 2000 in 2006, je pokazala, da 93 % bolnikov nikoli ni potrebovalo paliativnega kirurškega posega zaradi primarnega tumorja črevesa. Bolniki tako lahko hitreje začnejo s sistemskim zdravljenjem. V teku je kar nekaj prospektivnih raziskav, ki evaluirajo začetno sistemsko zdravljenje pred operacijo primarnega tumorja, npr. NSABP-C10.

Glede na omenjene rezultate naj bi bolniki s hkratnimi zasevki karcinoma širokega črevesa, ki jim ne grozi obstrukcija, začeli s sistemskim zdravljenjem in ne več z resekcijo primarnega tumorja.

#### Metastatski karcinom debelega črevesa – pomen KRAS in drugih nenapovednih dejavnikov za korist tarčnega zdravljenja pri metastatskem kolorektalnem karcinomu (mCRC)

Predstavljene so bile številne različne raziskave o pomenu molekularnih markerjev v zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke.

- Visoka ekspresija EREG in KRAS wt (angl. wild type) lahko napoveva korist cetuksimaba pri bolnikih, ki so bili prej zdravljeni z mCRC.
- EREG ne napoveduje izhoda pri zdravljenju, ki ne vključuje cetuksimaba.
- KRAS in BRAF sta močna negativna napovedna dejavnika pri zdravljenju s cetuksimabom ali panitumumabom.
- BRAF je v multivariantni analizi močnejši negativni napovedni dejavnik kot KRAS.
- NRAS se v zdravljenju s cetuksimabom ali panitumumabom ni izkazal kot napovedni dejavnik izhoda.
- Vsi potencialni genski označevalci potrebujejo prospektivne evaluacije.
- Genski podpis sedmih genov lahko napoveduje, kakšno je tveganje pri bolnikih s CRC v stadiju II.

Letošnji ASCO je kot številni pred njim prinesel veliko novih spoznanj na molekularni ravni in veliko kliničnih spoznanj, kar vodi v učinkovitejše zdravljenje, prilagojeno bolniku.