

ASCO 2007 – novosti v zdravljenju tumorjev prebavil in kože

Janja Ocvrk

V začetku junija je bilo v Chicagu 43. srečanje Ameriškega združenja za klinično onkologijo ASCO, katerega naloga je optimizirati in usmerjati programe celostne obravnave rakavih bolezni na področjih zgodnjega odkrivanja in preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, raziskovanja ter izobraževanja. Združenje med prioritete naloge uvršča tudi pospeševanje komunikacije med posameznimi segmenti (zdravniki, bolniki, združenji bolnikov ...), da bi bolnikom omogočili oskrbo in zdravljenje po najnovejših spoznanjih v stroki.

Predsednik združenja gospod Gabriel N. Hortobagyi, dr. med., je vse udeležence pozdravil z besedami, ki so bile glavno vodilo, glavna usmeritev letošnjega srečanja: Translating Research Into Practice. Kako zgraditi most od raziskav do bolnikov oz. kako, kdaj in katere izsledke raziskav uporabiti v praksi, so bile teme, ki so bile predstavljene z rezultati več kot 4000 raziskav, razdeljenih v 24 različnih sklopov po področjih zdravljenja ali področjih onkološko specifičnih vsebin (izobraževalne, raziskovalne, klinične vsebine oz. simpoziji), z vsakodnevnim poudarkom in z razpravo o najpomembnejših izsledkih (Highlights ASCO 2007).

V zdravljenju napredovelega kolorektalnega raka je bil v zadnjem desetletju dosežen pomemben napredek z uvedbo irinotekana in oksaliplatinu v različne režime kemoterapije. Preživetje bolnikov se je, če ga primerjamo s preživetjem ob uporabi 5-fluorouracila, praktično podvojilo.

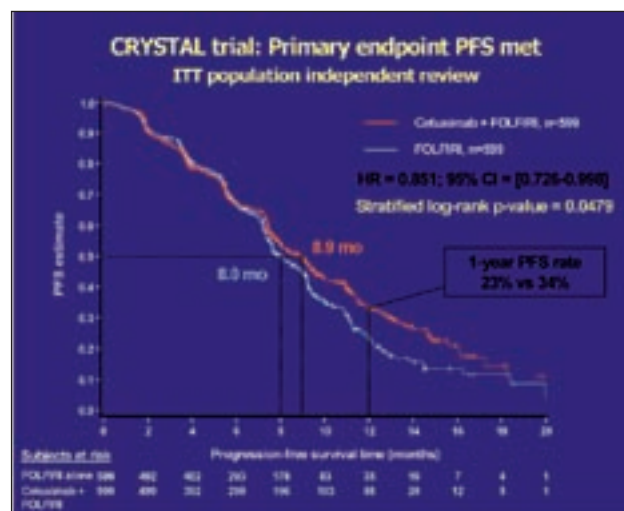
Če preletimo novosti v zdravljenju kolorektalnega raka, lahko ugotovimo, da klinično uporabne novosti prihajajo iz raziskav, ki v svoje protokole vključujejo predvsem kapecitabin, cetuksimab in bevacizumab. Poudarek je v iskanju različnih shem zdravljenja (kontinuirano, zdravljenje s prekinitivami, vzdrževalno zdravljenje, več ali manj zdravil v eni liniji ...) in v različnih kombinacijah kemoterapije, tarčnih zdravil ter kemoterapije s tarčnimi zdravili. Večja možnost uporabe različnih kombinacij in podaljšanje preživetja kliničnega onkologa usmerjata, da zdravljenje individualizira. Tako lahko za zdravljenje kolorektalnega raka v različnih linijah uporabi vsa zdravila, vendar mora biti pri izbiri zelo pozoren na razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo. Načrt zdravljenja lahko vključuje izbiro prostih in vzdrževalnih intervalov zdravljenja in ponovno uvedbo že uporabljenega zdravila, torej uporabo v različnih linijah (OPTIMOX 1, OPTIMOX 2, BOND 1, BOND 2, BRiTE). Pojavile so se tudi ideje, kako v vzdrževalno zdravljenje namesto klasične kemoterapije vključiti biološka zdravila.

Že lani je bila predstavljena raziskava MOSAIC, ki je primerjala uporabo oksaliplatinu v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinatom z uporabo 5-fluorouracila in folinata v dopolnilnem

zdravljenju raka debelega črevesa in danke. Analiza letošnjih podatkov je potrdila podaljšanje preživetja tudi po 5 letih opazovanja. Pri bolnikih, ki so bili v stadiju III zdravljeni s kombinacijo kemoterapije z oksaliplatinom, se je v primerjavi s kemoterapijo brez oksaliplatinu preživetje podaljšalo, ni pa bilo podaljšanje preživetja značilno pri bolnikih v stadiju II.

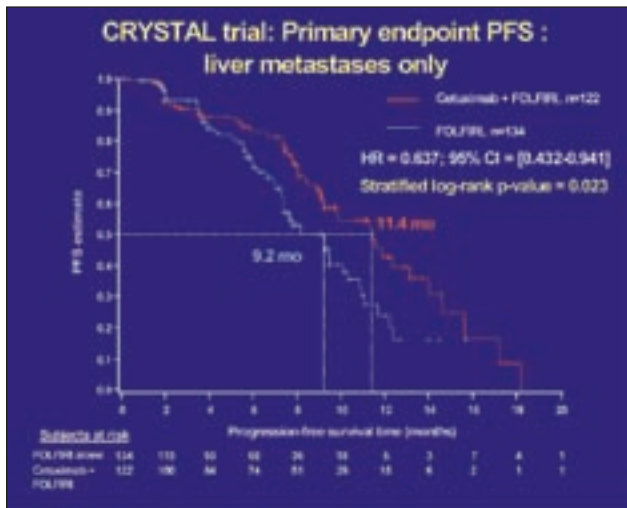
Na kliničnem simpoziju z naslovom EGFR kot tarča v zdravljenju kolorektalnega raka so bile predstavljene raziskave, ki potrjujejo učinkovitost cetuksimaba (monoklonsko protitelo IgG1 z delovanjem na receptorje EGFR) v različnih linijah zdravljenja:

- 1. linija** – raziskava CRYSTAL: FOLFIRI + cetuksimab vs. FOLFIRI; OPUS: FOLFOX + cetuksimab vs. FOLFOX.
 - 2. linija** – raziskava EPIC: irinotekan + cetuksimab vs. irinotekan pri bolnikih, ki so v prvi l. liniji prejeli kemoterapijo z oksaliplatinom; raziskavi BOND 1 in BOND 2 sta vključevali bolnike, odporne proti irinotekanu.
 - 3. linija** – raziskava NCIC CO.17, v kateri so bili bolniki, potem ko so bile izčrpane druge možnosti zdravljenja, zdravljeni s cetuksimabom v monoterapiji, kar so primerjali z dobrim podpornim zdravljenjem.
- Čeprav podatki kažejo, da je kombinacija cetuksimaba s kemoterapijo učinkovitejša, je pomembno vedeti, da je cetuksimab edino tarčno zdravilo, ki tudi v monoterapiji (raziskava NCIC CO.17), uporabljen v 3. liniji zdravljenja, klinično pomembno učinkuje (srednje preživetje 6,1 mes. vs. 4,6 mes., mirovanje bolezni 36 % vs. 10 %) pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke.



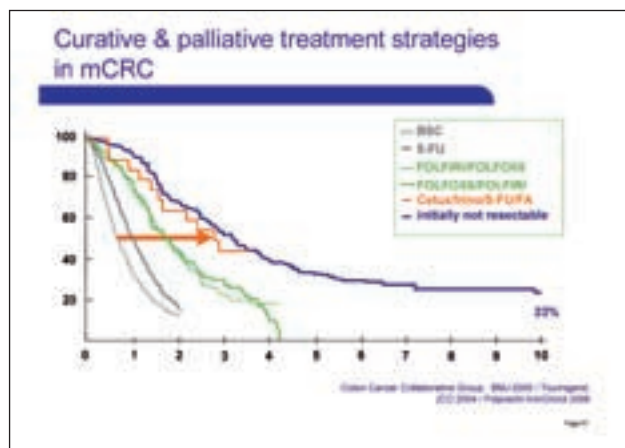
Prof. dr. Schmolz je v komentarju raziskave CRYSTAL (FOLFIRI + cetuksimab vs. FOLFIRI) dejal, da prikazani rezultati

zdravljenja dokončno potrjujejo uporabnost cetuksimaba v 1. liniji zdravljenja (PFS 8,9 vs. 8,0, RR 47 % vs. 39 %) oz. da kombinacija kemoterapije s cetuksimabom tveganje za napredovanje bolezni zmanjša za 15 % (slika 1). Analiza podskupin je pokazala pomembno dobrobit zdravljenja pri bolnikih z eno metastatsko lokalizacijo, tj. pri bolnikih z jetrnimi zasevki (PFS 11,4 vs. 9,2 mes., RR 57 % vs. 43 %). Dodatek cetuksimaba pri teh bolnikih zmanjša tveganje za napredovanje bolezni za 36 % (slika 2).



Znano je, da s kemoterapijo v 1. liniji in selekcijo bolnikov lahko dosežemo operabilnost jetrnih zasevkov pri več kot 20 % bolnikov. Dodatek cetuksimaba izboljša odgovor na zdravljenje in optimizira možnosti sekundarne resekcije jetrnih zasevkov. V skupini bolnikov, ki imajo samo jetrne zasevke, se je ob uporabi kombinacije FOLFIRI in cetuksimaba število resekcij R0 podvojilo, v celotni populaciji pa je bilo 3-krat večje v skupini, ki je prejela FOLFIRI in cetuksimab. Tudi v 2. liniji lahko cetuksimab ob standardni kemoterapiji, če ga primerjamo z uporabo samo standardne kemoterapije, doseže 50-odstotno zvečanje resektabilnosti (Adam et al, JCO 2007, v tisku). Zelo dobre odgovore na zdravljenje v 1. liniji in s tem tudi večje možnosti za sekundarno resekcijo jetrnih zasevkov, čeprav se poveča toksičnost zdravljenja, daje tudi trojček FOLFOXIRI (Falcone A, J Clin Oncol 2007, v tisku). Resektabilnost jetrnih zasevkov tako postaja nov primarni cilj v načrtovanju raziskav. Pri bolnikih, pri katerih z neoadjuvantnim zdravljenjem dosežemo resektabilnost jetrnih zasevkov, dosežemo tudi podaljšanje preživetja. Petletno oz. desetletno preživetje se poveča za 30 % oz. 20 %, kar je primerljivo z bolniki, pri katerih je bila mogoča primarna resekcija jetrnih zasevkov (slika 3).

V Chicagu so bili predstavljeni tudi končni rezultati raziskave NO16966, bevacizumab + XELOX (PFS 9,3 mes., RR 37 %) ali FOLFOX (PFS 9,5 mes., 38 %) vs. XELOX (PFS 7,4 mes., RR 39 %) ali FOLFOX (PFS 8,6 mes., RR 36 %). Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo in bevacizumabom, se v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo kemoterapijo, ni podaljšalo. Zanimive so tudi izkušnje, pridobljene na podlagi raziskave BriTE, obširne, opazovalne študije faze IV, kjer so bolniki v 1. liniji zdravljenja prejeli bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana ali oksaliplatina. Razi-



skevalci so imeli možnost podaljšati zdravljenje z bevacizumabom tudi po napredovanju bolezni, ob tem pa bi bolnik prejel 2. linijo kemoterapije. Podatki kažejo, da podaljšana uporaba bevacizumaba lahko vpliva na podaljšanje celokupnega preživetja. Rezultati raziskave so lahko ob upoštevanju nekaterih spremenljivk dobro izhodišče za pripravo prospektivne randomizirane raziskave.

V mnogih raziskavah se pojavljajo tudi kombinacije bioloških zdravil s kemoterapijo. Raziskava BOND 2 je potrdila varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji z bevacizumabom in cetuksimabom v primerjavi z bevacizumabom in cetuksimabom v 3. liniji zdravljenja. V teku so številne raziskave, v katerih se v 1. liniji zdravljenja uporabljata obe monoklonski protitelesi skupaj s kemoterapijo (CAIRO II: cetuksimab + XELOX + bevacizumab vs. XELOX + bevacizumab; CALBG 80405: FOLFOX ali FOLFIRI s cetuksimabom, bevacizumabom ali obema; MSKCC/USON/ION: FOLFOX + bevacizumab vs. FOLF-CB). Podatki teh študij nam bodo verjetno omogočili dodatne možnosti za kombinirano zdravljenje.

V raziskavah se v različnih kombinacijah uporablja tudi panitumumab, humanizirano protiteleso IgG1 z delovanjem na receptorje EGFR. Raziskava PACCE (FOLFOX + bevacizumab +/- panitumumab) je bila v marcu 2007 prekinjena zaradi toksičnosti in nezadostne učinkovitosti kombiniranega zdravljenja, kar kaže, da je smiselno razlikovati med različnimi protitelesi (IgG1, IgG2), čeprav delujejo na isto tarčo.

Letošnji ASCO nam je prvič prinesel tudi rezultate v zdravljenju napredovalega primarnega tumorja, ki pomenijo prelomnico, saj do sedaj za te bolnike nismo imeli učinkovitega zdravljenja. Predstavljeni so bili rezultati randomizirane faze III zdravljenja bolnikov, ki so imeli napredovali hepatocelularni karcinom, s sorafenibom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Bolniki, zdravljeni s sorafenibom, so imeli v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, daljše srednje preživetje (10,7 meseca vs. 7,9 meseca) in podaljšan čas do napredovanja bolezni (5,5 meseca vs. 2,8 meseca). Sorafenib je prvo zdravilo, ki je pokazalo učinkovitost in statistično značilno podaljšanje preživetja pri bolnikih z napredovalim hepatocelularnim karcinomom, kar ga umešča v prvo linijo zdravljenja teh bolnikov. Zdravilo bolniki tudi dobro prenašajo.

V zvezi z zdravljenjem melanoma sta bili med kongresom

predstavljeni dve veliki randomizirani klinični raziskavi faze III, ki sta preučevali dobrobit zdravljenja z interferonom pri bolnikih z melanomom, pri katerih je obstajalo veliko tveganje, da bi se bolezen ponovila. Eggermont je predstavil rezultate raziskave EORTC 18991, v kateri so bolnike po resekciji melanoma stadija III randomizirali v zdravljenje s pegiliranim interferonom (peg-IFN) 5 let v primerjavi z opazovalno skupino. Rezultati druge predstavljene faze III randomizirane raziskave pa so primerjali klinično dobrobit 4-tedenskega zdravljenja z velikimi odmerki interferona z 1-letnim zdravljenjem, pri katerem so uporabljali enako velike odmerke interferona. Obe raziskavi sta želeli najti učinkovito, a manj toksično adjuvantno zdravljenje bolnikov, pri katerih se melanom pogosto ponavlja. Peg-IFN naj bi bil manj toksičen od samega IFN, a se je kljub temu 40 % bolnikov nehalo zdraviti zaradi neželenih učinkov, zlasti zaradi dolžine zdravljenja (5 let). Klinična dobrobit za celokupno preživetje in preživetje brez oddaljenih zasevkov je bila, a žal ne statistično značilna. Analiza podskupin je pokazala, da je bila dobrobit v primerjavi z opazovalno skupino statistično pomembna, saj se je pri bolnikih, ki so imeli mikroskopske zasevke v regionalnih bezgavkah, zdravljeni pa so bili s Peg-IFN, podaljšal čas do ponovitve bolezni in čas do pojavitve oddaljenih zasevkov. Rezultati druge raziskave z različnimi shemami velikih odmerkov interferona kažejo, da bi bilo 4-tedensko zdravljenje pri preprečevanju ponovitve bolezni lahko enako učinkovito kot 1-letno zdravljenje. Krajše zdravljenje je primernejše za bolnike, saj ga lahko prenese večji odstotek bolnikov. Vendar pa ostaja pomembno vprašanje: ali 4-tedensko zdravljenje enako izboljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni kot 1-letno zdravljenje z IFN?

Omenjena raziskava na to ni odgovorila. V teku je že druga raziskava (ECOG 1697), ki nam bo dala odgovore na to. Raziskave v zdravljenju metastatskega melanoma, ki so bile zaključene in predstavljene in v katerih so preizkušali nekaj novih zdravil samih ali v kombinaciji s kemoterapijo, žal niso dale pozitivnih rezultatov.

Vsekakor pa bo v prihodnosti zelo pomembno, kako oz. s katerimi metodami, diagnostičnimi testi izbrati pravo zdravlilo in s tem optimizirano zdravljenje za izbranega bolnika. Kako blizu smo npr. z določanjem pomembnih biomarkerjev za zdravljenje z zaviralci EGF ali VEGF? Kar lepo število raziskav o tem je bilo namreč predstavljenih, vendar so za zdaj ostale brez dokončnega odgovora: bolniki EGFR Fish+ kažejo izboljšanje, ker je povečan odgovor na zdravljenje in podaljšan čas do napredovanja bolezni. Mutacije KRAS verjetno predstavljajo bolnike z manjšo možnostjo odgovora na zdravljenje, povečano število kopij HER2 pomeni hitrejšo napredovanje bolezni ob zdravljenju z zaviralci EGFR. Pilotne raziskave prav tako ugotavljajo, da bodo številni genomski polimorfizmi morda napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja z bevacizumbom. V naslednjih letih lahko pričakujemo napredek tudi na tem področju oz. izbor bolnikov glede na biološke lastnosti tumorja.

Novosti se vrstijo iz leta v leto. Zdravljenje bolnikov postaja čedalje učinkovitejše, bolj kompleksno in zapleteno, žal pa tudi dražje.

