

## Letno srečanje ASCO

Tanja Čufer

Konec maja 2015 je bilo v Chicagu tradicionalno letno srečanje onkologov z vsega sveta, ki ga organizira ameriško združenje klinične onkologije ASCO (American Society of

Clinical Oncology). Na srečanju se je ponovno zbralo več kot 30 tisoč onkologov in drugih znanstvenikov z vsega sveta.



Glavna tema letošnjega srečanja ASCO je bila imunoterapija raka. Dolga leta smo upali, da bomo lahko prek stimulacije lastne obrambe organizma uničili ali vsaj kontrolirali rakave celice. Bilo je nekaj vzponov, predvsem pa tudi veliko padcev imunoterapije. Interferoni, interlevkini in vakcine so pokazali zelo majhno stopnjo učinkovitosti in še to samo pri nekaterih rakah, ob nesorazmerno visoki toksičnosti. Do preboja je prišlo pred nekaj leti, ko so prišla v klinično preizkušanje nova imunska zdravila, zaviralci kontrolnih stikal na T-limfocitih, tako imenovani check point inhibitorji. Ta zdravila so pri velikih rakah vodila v remisije in kar je najpomembnejše, te so bile pri bolnikih z remisijo dolgotrajne. Na letošnjem srečanju ASCO je bilo izredno zanimivo prisluhniti predavanju prof. Jamesa P. Allisona iz MD Andersona, ki je, skupaj s sodelavci, pravzaprav odkril kontrolne točke na T-limfocitih ter mehanizem njihovega delovanja, kar je omogočilo razvoj imunskih zdravil, ki delujejo prav na ta stikala. Prof. Allison je v svojem predavanju nazorno predstavil zapleteno medsebojno delovanje tumorskih celic, dendritskih celic, T-limfocitov in še drugih, v imunski odgovor vpletenih celic, s posebnim poudarkom na vlogi PD1- in CTLA4-kontrolnih stikal na T-limfocitih. Naloga teh stikal je zavora delovanja T-limfocitov. Med ligandi za ta stikala sta na rakavih celicah pogosto prisotna PDL1 in PDL2, proti katerima so že na voljo učinkovita imunska zdravila.

V memorialnem predavanju Karnofsky pa je dr. Suzanne Louise Topalian, iz Johns Hopkins Medicine, podrobneje predstavila delovanje imunoterapije z zaviralci kontrolnih stikal. Poudarila je, da je inhibicija PD1, CTLA4 in tudi enega od ligandov za PD1, PDL1, učinkovita pri večini rakov. Zlasti

dobro odgovorijo na to zdravljenje bolniki, ki imajo v tumorju že prisotne T-limfocite. Prisotnost T-limfocitov v tumorju je sam po sebi dober prognostičen znak, pa tudi predpogoj za učinkovito zdravljenje z zaviralci kontrolnih stikal. Prikazano je bilo, da na zdravljenje s trenutno uporabljanimi zaviralci kontrolnih stikal PD1, PDL1 in CTLA4 odgovori okoli tretjina bolnikov s solidnimi raki ter še več bolnikov z limfomi. Pri bolnikih, ki odgovorijo, so zazdravitve neverjetno dolgotrajne, imunoterapija z zaviralci PD1 in PDL1 pa ima presenetljivo malo toksičnosti. Prav neverjetno je, da med posameznimi vrstami solidnih rakov praktično ni razlik v odgovoru na to terapijo.

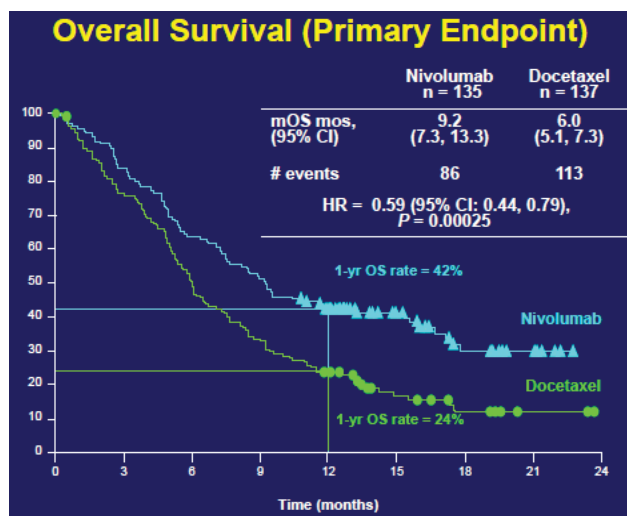
Izsledki številnih na letošnjem srečanju ASCO predstavljenih raziskav so pokazali, da odgovori na zdravljenje z zaviralci PD1, PDL1 ali CTLA4, nivolumabom, pembrolizumabom, atezolizumabom ali ipilimumabom okoli 20 do 30 % bolnikov. V okviru plenarne sekcije je bila predstavljena zanimiva raziskava CheckMate 067, s katero so proučevali učinkovitost samo nivolumaba ali pa kombinacije nivolumaba in ipilimumaba proti ipilimumabu, kot danes že standardnemu zdravljenju napredovalega melanoma. Izkazalo se je, da je kombinirano zdravljenje še bolj učinkovito kot monoterapije, vendar precej bolj toksično. Tudi PD1-inhibitor nivolumab se je izkazal za enako učinkovitega, a manj toksičnega od ipilimumaba. Izsledki raziskave CheckMate 067 bodo zagotovo vodili v spremembo vsakodnevne klinične prakse. Zdravljenje s samo ipilimumabom tako ni več standard. Ustrežnejše je ali zdravljenje samo z nivolumabom ali pa s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba. Kombinacija se zdi smiselna zlasti pri mladih bolnikih, kjer ni nevarnosti hujše toksičnosti

in verjetno, kot kažejo translacijske raziskave prikazane na ASCO, pri bolnikih, katerih tumorji nimajo tumor infiltrirajočih limfocitov.

Nekaj zelo obetavnih izsledkov imunoterapije je bilo predstavljenih tudi na področju raka pljuč, zlasti nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP), kjer kljub v zadnjih letih uvedenih usmerjenih zdravil protiEGFR in protiAlk za velik delež bolnikov brez prisotnosti teh genetskih aberacij v tumorju še vedno iščemo učinkovito sistemsko zdravljenje. Kot kažejo na ASCO predstavljeni izsledki raziskave CheckMate 017, je imunoterapija značilno bolj učinkovita kot kemoterapija drugega reda z docetaxelom pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom pljuč, za katerega do sedaj v bistvu nismo imeli res učinkovitega sistema zdravljenja. Na zdravljenje z nivolumabom je odgovorilo značilno več bolnikov kot na docetaxel (20 proti 9 %), še pomembneje pa je, da je bilo celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z nivolumabom, značilno daljše (9,2 proti 6,0 meseca). Pomemben je rep krivulje, ki pove, da so razlike v preživetju dolgotrajne, krivulji ostajata razprti še po dveh letih. Bolniki, pri katerih je imunoterapija učinkovita, imajo dolgotrajno dobrobit in zazdravitve.

Predstavljeni so bili tudi rezultati številnih drugih raziskav CheckMate in Keynote, ki so uniformno pokazale učinkovitost PD1-inhibitorjev, nivolumaba in pembrolizumaba pri številnih rakih. V vseh raziskavah so ta zdravila pokazala dober varnostni profil, zelo malo je bilo hudih neželenih učinkov in manj kot odstotek bolnikov je doživelo neželeni učinek, ki smo se ga vsi najbolj bali, tj. pneumonitis. Pokazano je bilo, da je mogoče avtoimune neželene učinke zelo dobro obvladati z začasno prekinitvijo zdravil in kortikosteroidi, ne da bi se kompromitiralo odgovor na zdravljenje. Predstavljeni so bili tudi izsledki zdravljenja s PDL1-inhibitorjem atezolizumabom, ki je v raziskavi POPLAR pokazal značilno boljše rezultate kot kemoterapija pri bolnikih s PDL1-pozitivnim NDRP. Nasploh je bilo veliko govora o tem, da izraženost PDL1 v tumorskih celicah sicer napoveduje boljši odgovor

**Slika 2:** Celokupno preživetje bolnikov z napredovalim ploščatoceličnim rakom pljuč, zdravljenih z nivolumabom ali docetaxelom (raziskava CheckMate 067, ASCO Abstract 8009). Pozornost velja nameniti dolgotrajni, enaki razprtosti krivulji in ohranjanju razlike po enem ali dveh letih opazovanja.



na zdravljenje z zaviralci imunskih stikal, vendar pa ostaja še veliko dilem o tem, ali je to res pravi biomarker za napoved odgovora na zdravljenje ali pa bo treba poiskati nove biomarkerje za napoved odgovora na imunoterapijo. Dodatno ostaja še veliko oprtih dilem glede metodologije določanja PDL1.

Na letošnjem srečanju ASCO pa vsekakor nismo govorili samo o imunoterapiji. Veliko je bilo govora tudi o tako imenovanem preciznem zdravljenju, ki pomeni ne samo vsakemu bolniku prilagojeno zdravljenje, ampak prilagajanje, zlasti tarčnega zdravljenja, pri vsakem posameznem bolniku posebej v času zdravljenja. Predstavljeni so bili številni tako imenovani master protokoli, ki omogočajo bolnikom določitev velikega števila bioloških označevalcev in genetskih aberacij ter na podlagi tega vedenja prilagojeno tarčno zdravljenje. Prilagajanje zdravljenja med boleznijo, predvsem takrat, ko se pojavi odpornost na določeno tarčno zdravljenje, bo v naslednjih letih omogočila nova metoda določanja molekularnih označevalcev v cirkulirajoči tumorski DNA. Izsledki, predstavljeni na ASCO, so pokazali, da je ta metoda visoko specifična, dokaj senzibilna in dovolj zanesljiva za prenos v vsakodnevno klinično prakso. Pri raku pljuč je bila predstavljena raziskava, v kateri so bolniki, na podlagi v ctDNA določene rezistenčne EGFR-mutacije T790M, dobili zdravilo nove generacije EGFR-inhibitorjev, rocelitinib. Kar 48 % bolnikov je odgovorilo na to zdravljenje in doživelo še eno dolgotrajno zazdravitev. Lep primer učinkovitega personaliziranega zdravljenja. Predstavljeni so bili tudi izsledki zdravljenja z novo generacijo Alk-inhibitorja alektiniba, ki je prav tako učinkovit pri visokem deležu bolnikov z rezistenco na prvo, tokrat protiAlk usmerjeno terapijo s krizotinibom. Izredno pomembno je, da je alektinib vodil v visok, 50-odstotni delež remisij v CZŠ. Nadalje je bilo kar pri 20 % bolnikov, ki so prejeli to zdravilo, ugotovljeno popolno izginotje zasekov v CZŠ. Še o veliko drugih tarčah in tarčnih zdravilih je bilo govora in videti je, da res ni daleč čas, ko bomo tumorsko tkivo ali kri dali »v stroj« in nam bo računalnik izpisal genetsko karto tumorja ter predlagano tarčno zdravljenje. Seveda pa bo za pravilno razumevanje teh izvidov in predvsem vodenje zdravljenja pri vsakem individualnem bolniku še vedno potrebna veliko znanja in izkušenj. Ni se bati, da nam bo zmanjkalo dela, še več onkologov bomo potrebovali. Predvsem pa bomo potrebovali onkologe z veliko znanja in izkušenj na področju molekularne biologije raka ter personaliziranega zdravljenja.

Prednost letošnjega srečanja ASCO je bila v tem, da je bilo ob prikazu novih izsledkov in obetavnih možnosti personaliziranega zdravljenja raka precej časa namenjenega žgočemu vprašanju dostopnosti do novih načinov zdravljenja, ne le v Ameriki, temveč tudi širše v svetu. Nove metode molekularne diagnostike raka, tarčna zdravila in imunoterapija raka bodo v naslednjem letu ali dveh dvignile že sedaj visoke stroške zdravljenja raka v nebo. Vse, tudi najbolj bogate države, se že zelo resno pripravljajo na reševanje tega problema. Seveda bo treba opustiti zastarele načine oskrbe raka in tudi zastarele prakse financiranja, med novimi pa bo treba postaviti prioritete. Zagotovo bodo meje višje v bolj bogatih okoljih, a povsod bo treba statistično značilne dosežke postaviti v kontekst kliničnega pomena. Zelo odmevni sta bili dve sekciji. Prva je bila skupna sekcija ASCO ESMO, v okviru katere je dr. Alex Eniu iz Romunije pokazal dostopnost do novih onkoloških zdravil v Evropi, tudi v Sloveniji. Druga pa je bila sekcija ASCO, ki je predstavila pobudo združenja ASCO, ki je ustanovilo poseben delovni odbor za proučitev in določitev

tako imenovane value in cancer care. Zelo zanimiva in predvsem za majhne države, kot je Slovenija, zelo dobrodošla pa je pobuda skupine ESMO za dostopnost do novih onkoloških zdravljenj, ki predvideva umestitev novih, znanstveno potrjeno učinkovitih in varnih onkoloških zdravljenj v pet stopenj,

po kliničnem pomenu in vrednosti. Vsem toplo priporočam, da skrbno preberete zaključke tako skupine ASCO kot skupine ESMO. Prvi bodo objavljeni v *Annals of Oncology*, drugi pa v *Journal of Clinical Oncology* že junija letos.

