

## Poročilo s srečanja ASCO 2006

Novosti v sistemskem zdravljenju raka

Janja Ocvirk in Martina Reberšek

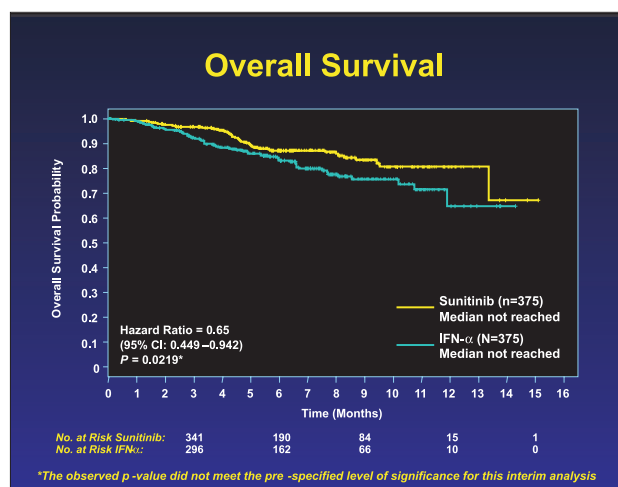
V Atlanti je v začetku junija letos potekalo 42. srečanje Ameriškega združenja za klinično onkologijo – ASCO, ki se ga je letos udeležilo že več kot 30.000 strokovnjakov z različnih področij onkologije z vsega sveta. Čeprav je to srečanje ameriškega združenja, je veliko članov iz drugih držav. Srečanje je nedvomno največje in najpomembnejše letno srečanje vseh kliničnih onkologov vsega sveta. Ravno na tem srečanju so navadno predstavljeni najpomembnejši dosežki in nova spoznanja pri zdravljenju, rehabilitaciji, iz leta v leto pa se povečuje tudi obseg deleža srečanja, namenjenega bolnikom z rakom, komunikaciji bolnikov z zdravniki in spremembam v financiranju dragih zdravljenj. Kot je za ASCO že tradicionalno, je bilo tudi tokrat predstavljeno kar nekaj izsledkov kliničnih raziskav, ki bodo pomembno vplivali na zdravljenje bolnikov z rakom.

V 280 sekcijah, ki jim je predsedovalo več kot dvakrat toliko najuglednejših strokovnjakov, so bile predstavljene novosti različnih področij, od etičnih dilem pri obravnavi rakavih bolnikov, preventive raka in epidemiologije, genetike raka, načrtovanja kliničnih raziskav do številnih novosti v sistemskem zdravljenju v klinični onkologiji.

Trend preteklih let je bil letos še izrazitejši, saj je bilo največ predavanj namenjenih novim spoznanjem o tarčnih zdravilih. Prihajajo številna nova tarčna zdravila, ki delujejo na različne tarčne molekule (eno ali več) ter tako onemogočajo rast in zasevanje rakavih celic. Tarčna zdravila lahko uporabljamo sama, lahko jih kombiniramo s citostatiki ali med seboj. Spoznanj na tem področju je iz leta v leto več, enako tudi načinov zdravljenja, vendar pa nova spoznanja odpirajo tudi nova vprašanja, na katera bo v prihodnje treba najti odgovore.

Novosti v zdravljenju metastatskega karcinoma ledvic, za katerega do sedaj ni bilo učinkovitega standardnega zdravljenja, zagotovo predstavljajo izsledki dveh kliničnih raziskav faze III. V prvi raziskavi so primerjali učinkovitost oralnega multitarčnega inhibitorja tirozin kinaze sunitiniba s standardnim zdravljenjem z interferonom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim karcinomom ledvic. Celokupni odgovor na zdravljenje s sunitinibom je bil značilno boljši (31 %) kot pri zdravljenju z interferonom (6 %),  $p < 0,000001$ , zaradi česar se je tudi podaljšalo srednje preživetje do napredovanja bolezni; značilno daljše je bilo pri zdravljenju s sunitinibom (11 mesecev) v primerjavi z interferonom (5 mesecev),  $p < 0,000001$ . Na podlagi te klinične raziskave je FDA sunitinib odobrila za prvo zdravljenje metastatskega karcinoma ledvic in v ZDA ga že uporabljajo kot standardno zdravljenje. Razliki v preživetju med obema zdravljenjema sta prikazani tudi na sliki 1. V drugi klinični raziskavi pri bolnikih z metastatskim rakom

ledvic so primerjali učinkovitost zdravljenja s temsirolimusom (inhibitor mTOR) z učinkovitostjo interferona. Pri zdravljenju s temsirolimusom so v primerjavi z zdravljenjem z interferonom dosegli povečanje srednjega preživetja za 49 %, srednje preživetje pri temsirolimusu je bilo značilno daljše (10,9 meseca) v primerjavi z interferonom (7,3 meseca),  $p < 0,0001$ .



Slika 1.

Sunitinib predstavlja tudi novo možnost zdravljenja pri bolnikih z gastrointestinalnim stromalnim tumorjem (GIST), ki zaradi neželenih učinkov ne prenašajo zdravljenja z imatinibom ali pa je pri njih med zdravljenjem z imatinibom prišlo do razvoja odpornosti. Obetavni so tudi rezultati raziskave faze II s sunitinibom pri nedrobnoceličnem raku pljuč v napredovalem stadiju (IIIB–IV).

Predstavljene so bile klinične raziskave z lapatinibom, dvojnimi inhibitorji tirozin kinaze ErbB1 (EGFR) in ErbB2 (HER2/neu), v fazi III pri bolnicah z metastatskim karcinomom dojke, kjer je v kombinaciji s kapecitabinom zdravljenje pomembno podaljšalo čas do napredovanja bolezni (36,9 tedna) v primerjavi s kapecitabinom v monoterapiji (19,7 tedna),  $p < 0,00016$ . Lapatinib je učinkovit tudi v zdravljenju metastatskega karcinoma trebušne slinavke in metastatskega karcinoma jeter.

Novosti v zdravljenju so bile predstavljene tudi na področju raka glave in vratu (raziskava faze III GORTEC 2000–01), raka požiralnika (raziskava faze III CALGB 9781), kooperativnega zdravljenja raka trebušne slinavke (raziskava faze III RTOG 9704), dopolnilnega hormonskega zdravljenja raka dojke (IES skupina) in multiplega mieloma (raziskava faze III MM-009, IFM 99-06).

Zanimiv je bil sklop predavanj z naslovom Ali je razširjeni rak debelega črevesa in danke ozdravljiv, v katerem so predavatelji razpravljali o tem, ali radiološki popolni odgovor pomeni tudi patološki popolni odgovor in s tem ozdravitev. Žal odgovor ni pritriljen. Dve veliki klinični raziskavi pri zdravljenju jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke sta pokazali, da je patoloških popolnih odgovorov le okoli 1 %, zato je izrednega pomena multidisciplinarni pristop k zdravljenju bolnikov in pravočasna napotitev bolnikov k jetrnemu kirurgu, saj le operacija jetrnih zasevkov lahko vodi do 30 % remisij. Zelo zanimivi so bili tudi izsledki klinične raziskave o uporabi radiofrekvenčne ablacije pri pljučnih zasevkih bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki so zelo obetavni; metoda je zanesljiva in vodi v podaljšanje preživetja in zazdravitve. Čeprav radiofrekvenčno ablacijo v Sloveniji s pridom uporabljamo pri zdravljenju jetrnih zasevkov istih tumorjev, pa je žal še ne uporabljamo pri pljučnih, čeprav so rezultati enako dobri in marsikje v Evropi in ZDA že predstavlja enega od standardnih načinov zdravljenja.

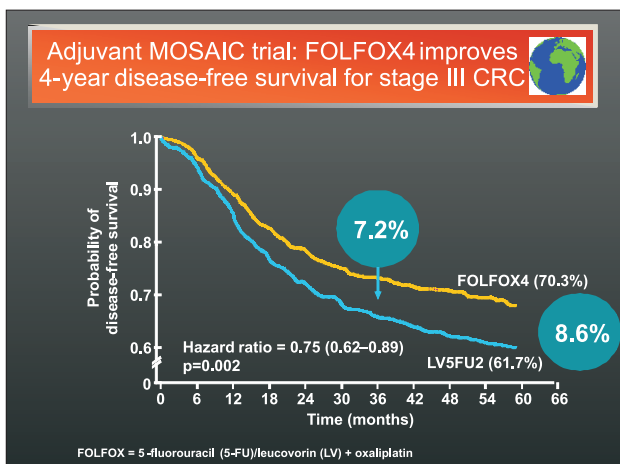
V dopolnilno zdravljenje raka debelega črevesa prinaša veliko spremembo klinična raziskava MOSAIC, ki je bila prvič predstavljena že lani in na podlagi katere v ZDA že leto dni uporabljajo oksaliplatin v kombinaciji s 5-fluorouracilom in kalcijevim folinatom v standardnem dopolnilnem zdravljenju. Tokrat so bili predstavljeni rezultati skoraj petletnega sledenja (srednje sledenje 56,2 meseca), ki kažejo še nadaljnje podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih, zdravljenih s FOLFOX, v primerjavi s 5-FU in folinatom, v stadiju III (76,4 % vs. 69,8 %, HR 0,77,  $p < 0,001$ ), z absolutno razliko 8,6 %, (slika 2). To je

V zdravljenju metastatskega malignega melanoma veliko obeta kombinacija karboplatina, paclitaksela in sorafeniba (inhibitorja raf), ki omogoča odgovore na zdravljenje v 36 %, stabilizacijo bolezni v 48 % in podaljša srednji čas do napredovanja bolezni, ki je bil 8,8 meseca, pa tudi celokupno preživetje. Seveda je to le eden izmed obetavnih inhibitorjev signalne transdukcije, poleg tega pa se kažejo obeti v boljšem zdravljenju bolnikov z metastatskim malignim melanomom tudi z drugimi tarčnimi zdravili (antisense BCL2, inhibitor MEK...) v kombinaciji s kemoterapijo. Upamo le, da se bodo rezultati potrdili tudi v klinični praksi, in to čim hitreje, saj je trenutno standardno zdravljenje teh bolnikov slabo učinkovito.

Nova tarčna zdravila prinašajo nedvomno veliko izboljšavo v zdravljenju raka in pomenijo svetlejšo prihodnost za te bolnike, vendar pa ostaja še veliko nerešenih vprašanj – od same uporabe, neželenih učinkov in poznih posledic zdravljenja do različnih kombinacij s citostatiki in drugimi tarčnimi zdravili. Potekajo številne raziskave, tako bazične kot klinične, ki nam bodo gotovo dale nekaj odgovorov na trenutno še nerešena vprašanja, pa drugi strani pa bodo odprla nova vprašanja, kar omogoča razvoj znanosti v prihodnje. Upamo lahko le, da bo ta razvoj enako pozitiven in obetaven kot v zadnjih nekaj letih.

Letošnje srečanje ASCO je prineslo mnogo novosti in mnogo pozitivnih rezultatov kliničnih raziskav, ki omogočajo boljše in učinkovitejše zdravljenje bolnikov z rakom. Da pa bo tovrstno zdravljenje dejansko tudi koristilo bolnikom, bo spoznanja treba prenesti v vsakdanjo prakso, kar pa žal ni odvisno samo od nas onkologov, marveč predvsem od vseh, ki imajo v rokah »škarje in platno« zdravstvene blagajne.

Upamo lahko le, da tudi v prihodnje bolnikom z rakom v Sloveniji na nekatere vrste zdravljenja ne bo treba več čakati leto, dve ali celo več po tem, ko zdravljenje registrirajo v Evropi in postane del standardnega zdravljenja, kakor je bila to praksa v Sloveniji zadnjih nekaj let.



**Slika 2.**

omogočilo odobritev omenjenega zdravljenja tudi v Evropi junija letos, s čimer je prišlo do spremembe v standardnem zdravljenju teh bolnikov. Tako pričakujemo več ozdravitev in boljša preživetja. V teku je nekaj velikih kliničnih raziskav s tarčnimi zdravili (predvsem z bevacizumabom) v kombinaciji s kemoterapijo v pooperativnem zdravljenju raka debelega črevesa, katerih rezultate lahko pričakujemo v naslednjih letih.