

## Novosti v zdravljenju melanoma in tumorjev prebavil - 47. kongres ASCO 2011

Janja Ocvirk

Med 3. in 7. junijem letos se je v Chicagu odvijalo najpomembnejše strokovno srečanje strokovnjakov za klinično onkologijo, 47. kongres kliničnih onkologov ASCO. Letos je postregel z nekaterimi izjemnimi odkritji, ki napovedujejo pomemben premik v zdravljenju raka. Še posebno so bile odmevne novosti v zdravljenju melanoma, ki je bil obravnavan tudi na plenarnih predavanjih, saj do lanskega leta na tem področju ni bilo novosti, sedaj pa je več učinkovitih zdravil.

### **Zdravljenje z vemurafenibom v primerjavi s standardno kemoterapijo statistično pomembno izboljša preživetje bolnikov, ki imajo napredovali maligni melanom z izraženo mutacijo BRAF V600**

Na kongresu so bili prvič predstavljeni pozitivni rezultati raziskave faze III z novo učinkovino vemurafenib pri bolnikih, pri katerih metastatskega melanoma prej niso zdravili in ki imajo mutacijo gena BRAF.

Beljakovina BRAF je ključni del signalne poti MAP-ERK, ki uravnava delitev in proliferacijo celic. Genske spremembe (mutacije) encima BRAF lahko povzročijo čezmerno aktivnost ter vodijo v nekontrolirano rast in delitev celic. Najpomembnejša mutacija, ki jo povezujejo z razvojem rakave bolezni, je V600E. Pri tej ima kinaza BRAF na položaju 599 namesto običajnega valina glutaminsko kislino. V manjšem deležu so BRAF V600E našli pri različnih rakavih boleznih, pri malignem melanomu pa se pojavlja kar pri približno polovici obolelih.

Vemurafenib je t. i. mala molekula, ki se specifično veže in selektivno blokira kinazo BRAF z mutacijo V600E. Za uspešno delovanje tega zdravila je ključnega pomena ustreznna diagnostika, saj so za zdravljenje primerni le bolniki z BRAF-mutiranim genom.

BRIM 3 je randomizirana, odprta, multicentrična klinična raziskava faze III, v kateri so učinkovitost zdravljenja z vemurafenibom primerjali s standardno kemoterapijo (dakarbazin).

V raziskavo je bilo vključenih 675 bolnikov, pri katerih BRAF V600-mutiranega napredovelega ali metastatskega melanoma prej niso zdravili. Primarna cilja raziskave sta bila skupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni. Poleg tega je raziskava hotela ovrednotiti stopnjo in trajanje odgovora ter varnostni profil. Stopnja objektivnega odgovora je bila v skupini bolnikov, ki so prejeli vemurafenib, 48,4 % v primerjavi s 5,5 % v skupini zdravljenih z DTIC. Tveganje za smrt se je v skupini, zdravljeni z vemurafenibom, zmanjšalo za 63 % (HR 0,37; 95 % CI 0,26 do 0,55;  $p < 0,0001$ ), tveganje za napredovanje bolezni pa se je zmanjšalo za 74 % (HR 0,26; 95 % CI 0,20 do 0,33;  $p < 0,0001$ ). Izboljšanje skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja.

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z vemurafenibom v raziskavi so bili izpuščaji, bolečine v sklepih, preobčutljivost za sonce, utrujenost, povečane vrednosti jetrnih testov, keratokerantom in skvamozni karcinom kože (12 %).

### **Zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z dakarbazinom v primerjavi s samim dakarbazinom statistično pomembno izboljša preživetje bolnikov z napredovalim malignim melanomom**

Da je ipilimumab učinkovit v monoterapiji pri bolnikih z napredovalim melanomom, po zdravljenju s kemoterapijo, so pokazali rezultati preteklih raziskav, o katerih smo poročali že lani. Letos pa so nam predstavili rezultate randomizirane klinične raziskave faze III, v kateri so bolnike z napredovalim melanomom zdravili z ipilimumabom v kombinaciji s standardno kemoterapijo z dakarbazinom, to pa so primerjali z zdravljenjem s samim dakarbazinom. V raziskavo so vključili bolnike z napredovalim melanomom, metastatskim ali neresektibilnim, ki še niso bili zdravljeni, ne glede na mutacijo BRAF. Zdravljenje z dodatkom ipilimumaba statistično značilno podaljša skupno preživetje ( $p = 0,0009$ , HR 0,72), pa tudi 1-, 2- in 3-letna preživetja, odgovor na zdravljenje in trajanje odgovora na zdravljenje – to je 19,3 meseca v primerjavi z 8,1 meseca ob zdravljenju s kemoterapijo. Med neželenimi učinki so bili diareja in kolitisi ter povečanje vrednosti transaminaz, vendar pa zaradi zdravljenja z ipilimumabom ni bilo smrti.

### **Bevacizumab (Avastin) podaljša preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah s ponavljajočim se karcinomom jajčnikov, ki se odzivajo na kemoterapijo na osnovi platine**

Raziskava OCEANS je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava faze III. Z njo so ugotavljali učinkovitost biološkega zdravila bevacizumab (Avastin) v kombinaciji s karboplatinom in gemcitabinom. Prva skupina je poleg kemoterapije prejela še bevacizumab, po končani kemoterapiji pa je do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti zdravljenje nadaljevala samo z bevacizumabom. Kontrolna skupina je poleg kemoterapije prejela placebo, prav tako je s placebom nadaljevala po končani kemoterapiji.

V raziskavo je bilo vključenih 484 bolnic s ponavljajočim se rakom jajčnikov, ki se je odzival na kemoterapijo na osnovi platine.

Rezultati pokazali, da je mediana preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, zdravljeni z bevacizumabom, znašala 12,4 meseca, v skupini, ki se je zdravila samo s standardno kemoterapijo, pa 8,4 meseca (HR 0,484; 95 % CI 0,388 do 0,605;  $p > 0,0001$ ). Skupni odgovor na zdravljenje se je

povečal za 21,1 % ( $p < 0,0001$ ), in sicer s 57,4 % v skupini, zdravljeni s placebom, na 78,5 % v skupini, zdravljeni s bevacizumabom. Mediana trajanja odgovora pa se je s 7,4 meseca povečala na 10,4 meseca (HR 0,534; 95 % CI 0,408 do 0,698;  $p < 0,0001$ ).

#### **Kapecitabin (Xeloda) v adjuvantnem in neoadjuvantnem zdravljenju raka danke**

Klinična raziskava NSABP R-04 je bila prvotno načrtovana kot raziskava »head-to-head«, v kateri so primerjali kapecitabin in 5-FU. Po registraciji oksaliplatin v ZDA so dodali še 2 roki z oksaliplatinom. V raziskavo je bilo vključenih 1698 bolnikov z rakom danke stadija II ali III, ki so bili randomizirani v 4 skupine: kontinuirana i.v. infuzija 5-FU (225 mg/m<sup>2</sup>, 5 dni na teden) z ali brez i.v. oksaliplatin (5 ciklov 50 mg/m<sup>2</sup> na teden) in kapecitabin (825 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, 5 dni na teden) z

ali brez i.v. oksaliplatin. Stopnja patološkega odgovora je bila podobna v vseh 4 rokah, vendar je bilo v 2 skupinah, kjer so bolniki poleg kapecitabina ali 5-FU prejeli še oksaliplatin, značilno več neželenih učinkov gradusa 3 ali 4 ( $p < 0,0001$ ).

V raziskavi faze III, v katero je bilo vključenih 392 bolnikov, so primerjali učinkovitost in varnost kapecitabina in 5-FU pri adjuvantni ali neoadjuvantni kemoradioterapiji bolnikov z lokalno napredovalim rakom danke. Raziskava je dokazala neinferiornost kapecitabina: test superiornosti je bil mejno značilen za kapecitabin ( $p = 0,053$ ). Raziskovalci so ugotovili, da lahko kapecitabin glede na ugodnejši varnostni profil, izboljšani nodalni »downstaging« in boljše preživetje nadomesti 5-FU v perioperativnem zdravljenju lokalno napredovalega raka danke.

