

ASCO GI 2008

Vaneja Velenik

V Orlandu (ZDA) je od 25. do 27. januarja 2008 potekalo znanstveno posvetovanje o novostih v preventivi, zgodnjem odkrivanju in multidisciplinarnem zdravljenju tumorjev prebavil. Peto zaporedno srečanje specialistov gastroenterologov, kirurgov onkologov, radioterapevtov onkologov in internistov onkologov je potekalo pod okriljem štirih združenj: ASCO (American Society of Clinical Oncology), AGA Institute (American Gastroenterological Association Institute), ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) in SSO (Society for Surgical Oncology). Sodelovalo je več kot 50 predavateljev. Predstavljenih je bilo 599 prispevkov, za četrtno več kot na lani.

V nasprotju s prejšnjimi prireditvami ASCO revolucionarnih novosti v zdravljenju tumorjev prebavil nismo slišali. Poudarek je bil na boljšem razumevanju biologije tumorjev, preprečevanju sopojavov zdravljenja, manj pa na novih možnostih zdravljenja. Torej, bolniki naj ne živijo le dlje, temveč tudi bolje!

V nadaljevanju predstavljam nekatere poudarke s srečanja.

Rak debelega črevesa in danke

Rezultati obsežne ameriške raziskave, v kateri je sodelovalo skoraj 500.000 bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (RDČD), so potrdili izkušnje vsakdanje prakse, da imajo zdravstveno zavarovani bolniki ob diagnozi manj razširjeno bolezen kot pa nezavarovani. Pri slednjih je 2-krat večje tveganje, da bodo ob diagnozi s tumorjem prizadete področne bezgavke, in 1,5-krat večje tveganje, da bodo že prisotni oddaljeni zasevki. Razlika v stadiju bolezni med "bogatimi in revnimi bolniki" gre na račun presejanja, v katerega so vključeni le prvi. Vemo, da lahko s kakovostnimi preventivnimi pregledi RDČD preprečimo oziroma prepoznamo v zgodnjem stadiju, ko je ozdravljivost največja. Tudi revni bolniki bi morali biti vključeni v sistem medicinske oskrbe in bi morali imeti izbranega zdravnika, ki bi jim omogočil vključitev v ustrezen presejalni program.

V drugi retrospektivni ameriški raziskavi so ugotovili, da je zgodnje odkrivanje RDČD smiselno tudi pri bolnikih, starih 80 let in več (srednja starost je bila 85 let). Pri kar 74 % od 1400 bolnikov z RDČD iz te starostne skupine je bil rak ugotovljen v zgodnjem stadiju, ko je zadoščalo zdravljenje z operacijo. Bolniki s patohistološkim stadijem II, ki so bili zdravljeni s pooperativno kemoterapijo, so imeli srednje celokupno preživetje 75 mesecev, samo operirani pa 46 mesecev. Pooperativna kemoterapija je izboljšala tudi preživetje bolnikov s patohistološkim stadijem III. Njihovo srednje celokupno preživetje je bilo 49 mesecev, pri samo operiranih pa 24 mesecev. Med skupinama s patohistološkim stadijem IV ni bilo razlike v preživetju.

Visoka starost bolnikov z metastatskim RDČD ne sme biti

razlog, da jih ne bi zdravili z enakimi shemami kemoterapevtikov in biološkimi zdravili kot mlajše bolnike. To dokazujejo rezultati raziskave BRIT (Bevacizumab Regimens Investigation of Treatment Effects and Safety). V prospektivni kohortni raziskavi je sodelovalo 1953 bolnikov z metastatskim RDČD: 896 bolnikov, starih od 65 do 74 let, 533 bolnikov, starih od 75 do 79 let, ostali so bili stari 80 let ali več. Zdravljeni so bili bodisi z bevacizumabom in standardno kemoterapijo ali le s kemoterapijo v različnih shemah. Znano je, da imajo bolniki, zdravljeni tudi z biološkim zdravilom, daljše celokupno preživetje in preživetje do napredovanja bolezni kot bolniki, zdravljeni le s kemoterapijo. Bolniki v najvišji starostni skupini so imeli najslabše celokupno preživetje (16 mesecev vs 21 mesecev oz 20 mesecev), najverjetneje zaradi manj agresivnega zdravljenja pri kar 70 % teh bolnikov. Tako zdravljenje je namreč 161 bolnikov, starih 80 let ali več, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom (Avastin®) ter standardno shemo kemoterapije, preneslo enako dobro, kot so ga bolniki, stari od 65 do 79 let. Po 21 mesecih sledenja je bilo preživetje do napredovanja bolezni pri vseh starostnih skupinah bolnikov enako, tj. 10 mesecev. Tudi pogostost sopojavov zdravljenja z bevacizumabom, kot so perforacija črevesa, pooperativna krvavitev, zapoznelo celjenje ran in hipertenzija, je bila primerljiva. Biomarker je snov v krvi ali tkivu, ki lahko kaže na spremembo v izraženosti ali stanju posameznega proteina, korelira s tveganjem za pojav raka ali nakazuje občutljivost raka za specifično zdravljenje. Gen *KRAS* je biomarker, ki so ga preučevali v tkivnih vzorcih 427 bolnikov z neresektabilnim metastatskim RDČD. Bolniki so prejeli samo simptomatsko zdravljenje ali monoterapijo s panitumumabom, monoklinalnim protitelesom proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik. Gen *KRAS* je bil mutiran pri 43 % vseh bolnikov. Tisti, pri katerih ta gen ni bil mutiran, so odgovorili na zdravljenje s panitumumabom bolje in so živeli dlje: regres bolezni so ugotovili pri 17 %, stagnacijo, ki je trajala 12 tednov, pa pri 34 % bolnikov. Pri bolnikih z mutiranim genom regresa bolezni ni bilo, do stagnacije bolezni pa je prišlo pri 12 % bolnikov; trajala je le 7 tednov. Pri simptomatsko zdravljenih bolnikih je stagnacija bolezni ne glede na stanje gena *KRAS* v povprečju trajala 7 tednov. O smiselnosti izbire dragega biološkega zdravljenja naj bi se v prihodnje odločili glede na stanje biomarkerja oziroma genskega stanja tumorja. Drugi primer biomarkerja, ki so ga predstavili raziskovalci iz Pittsburga, je t. i. za kolorektalni rak specifični antigen-2 (CCSA-2). Njegova serumska koncentracija je dobro korelirala s prisotnostjo RDČD: specifičnost je bila 80,1-odstotna, občutljivost pa 91,3-odstotna. Poleg tega je razlikoval med bolniki s karcinomom in prekancerozno tvorbo z velikim tveganjem za razvoj raka, kot je npr. adenomatozni polip, in zdravimi ljudmi. Kot kaže, bi lahko raziskovalci na podlagi tega antigena ločili bolnike z RDČD ali z adenomom z visoko stopnjo displazije od zdravih ljudi oziroma takih, ki imajo polip z majhnim tveganjem za pojav raka.

Rak trebušne slinavke

Vse večji pomen t. i. molekularne medicine dokazujejo tudi številne raziskave pri bolnikih z rakom trebušne slinavke. Z modulacijo običajnih bioloških poti bi lahko celice naredili občutljivejše za kemo- in/ali radioterapijo. Vzrok radiorezistence bi lahko bil protein betakatenin, prisoten v tumorskih celicah trebušne slinavke. Ko so raziskovalci *in vitro* zavrl delovanje tega proteina, so postale radiorezistentne tumorske celice občutljive za zdravljenje z obsevanjem. Naslednji korak v raziskavah naj bi bil razvoj zdravila – zaviralca betakatenina. Številne klinične raziskave so dokazale učinkovitost gemcitabina v zdravljenju raka trebušne slinavke, ki je bila v kombinaciji z obsevanjem še izrazitejša. V nekaterih drugih raziskavah te učinkovitosti niso potrdili. To kontradiktornost so deloma razjasnili izsledki nove, na tem srečanju predstavljene raziskave. Raziskovalci so preučevali 17 različic (polimorfizmov) osmih genov, povezanih s prehajanjem gemcitabina v celice in njegovim presnavljanjem v celicah. V raziskavi so uporabili DNA, izolirano iz limfocitov iz periferne krvi 126 bolnikov z resektabilnim rakom trebušne slinavke, zdravljenih s predoperativno radiokemoterapijo z gemcitabinom. Bolniki z "ugodnejšimi" različicami teh genov (v smislu prehajanja zdravila v celice in preprečevanja prehitrega presnavljanja) so imeli daljše preživetje kot bolniki z "neugodnimi" različicami genov (31 mesecev vs 13 mesecev). Tisti s hudimi toksičnimi sopojavi, povezanimi z zdravljenjem z gemcitabinom (predvsem z nevtropenijo), so imeli specifične genske različnosti na večjem številu preučevanih genov in so hkrati živeli najdlje.

Rak požiralnika

Izsledki raziskave faze III MRC OEO2 kažejo, da je kombinirano zdravljenje raka požiralnika učinkovitejše od same operacije. Osemsto bolnikov z resektabilnim rakom je bilo randomiziranih v dve skupini: ena je pred operacijo prejela dva kroga kemoterapije s 5-FU (5-fluorouracilom) in cisplatinom, druga pa je bila le operirana. Rezultati te raziskave so bili prvič predstavljeni leta 2002 (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party Lancet 2002; 359: 1727–33). Po srednjem času sledenja 6 let je ponovna analiza potrdila predhodne rezultate: predoperativno zdravljeni bolniki s ploščatoceličnim rakom in tudi z adenokarcinomom so imeli statistično značilno daljše celokupno preživetje (23 % vs 17 %) in preživetje brez ponovitve bolezni (tveganje za ponovitev bolezni je bilo za 18 % manjše) kot le operirani bolniki.

V japonski randomizirani raziskavi faze III JCOG 9907 je 330 bolnikov s ploščatoceličnim z rakom požiralnika stadija II ali III prejelo dva kroga kemoterapije s 5-FU in cisplatinom pred operacijo (skupina A) oziroma po njej (skupina B). Po srednjem času sledenja 22,6 meseca so imeli predoperativno zdravljeni bolniki statistično značilno daljše celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni kot bolniki, ki so bili najprej operirani in nato zdravljeni s kemoterapijo. Tveganje za ponovitev bolezni in tveganje za smrt iz katerega koli vzroka je bilo v skupini A za 24 % oziroma za 36 % manjše kot v skupini B. Zaradi očitnih razlik je bila raziskava predčasno končana. Raziskovalci so predlagali, da naj bi predoperativna kemoterapija, ki ji sledi operacija, predstavljala nov standard v zdravljenju raka požiralnika stadija II/III.

