

## Novosti v zdravljenju tumorjev prebavil in melanoma – 46. kongres ASCO 2010

Vaneja Velenik in Janja Ocvirk

Ameriško združenje za klinično onkologijo (American Society for Clinical Oncology, ASCO) vsako leto organizira mednarodni onkološki kongres. Letos je potekal od 4. do 8. junija v Chicagu v ZDA. Na njem je sodelovalo okrog 40.000 udeležencev. Med več kot 5000 znanstvenimi prispevki – povzetki raziskav sva se osredotočili le na nekaj najpomembnejših o zdravljenju tumorjev prebavil.

### Rak požiralnika in gastroezofagealnega (GE) prehoda

Obsežna multicentrična randomizirana klinična raziskava faze III CROSS je potrdila prednost predoperativne radiokemoterapije pred operacijo lokalno napredovalega raka požiralnika in GE-prehoda. Od leta 2004 do 2008 je bilo v raziskavo vključenih 363 bolnikov z resektabilnim (T2-3N0-1M0) ploščatoceličnim ali žleznim rakom požiralnika in GE-prehoda. Predoperativno zdravljeni bolniki so bili obsevani s TD 41,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 Gy. Sočasno so 1., 8., 15., 22. in 29. dan obsevanja prejeli kemoterapijo (KT) s paklitakselom in karboplatinom. Operacija je sledila 6 tednov po končanem predoperativnem zdravljenju. Več kot 90 % bolnikov je prejelo vseh 5 krogov KT. Delež popolnih patohistoloških odgovorov je bil 32-odstoten. V primerjavi z le operiranimi bolniki je bil delež radikalnih resekcij večji (92 % proti 67 %;  $p < 0,001$ ), boljše je bilo tudi triletno preživetje (59 % proti 48 %;  $p = 0,011$ ). Srednji čas preživetja predoperativno zdravljenih bolnikov je bil 49 mesecev, operiranih pa 26 mesecev ( $p = 0,08$ ).

Raziskava CROSS je največja randomizirana raziskava, ki je dokazala izboljšanje preživetja bolnikov z uporabo kombinacije kemoterapevtikov in v kateri ni (do sedaj standardnega) 5-fluorouracila. Avtorji so prepričani, da je predoperativna radiokemoterapija s paklitakselom in karboplatinom novi standard zdravljenja lokalno napredovalega resektabilnega raka požiralnika in GE-prehoda.

### Rak danke

O zdravljenju raka danke ni bilo predstavljenih novih študij z obetavnimi novimi zdravili, ampak z novimi kombinacijami kemoterapevtikov ali z novim zaporedjem zdravljenja. Standardno zdravljenje raka danke v kliničnem stadiju I je operacija s totalno mezorektalno ekscizijo: pri nizko ležečih rakih abdominoperinealna amputacija, pri drugih nizka sprednja resekcija. Tako trajna kolostoma kot tudi zelo nizka anastomoza pa lahko bolniku povzročata težave z odvajanjem blata. Na kongresu je bila predstavljena ameriška raziskava, v kateri je bilo 57 bolnikov z rakom danke, po endoluminalnem ultrazvoku v kliničnem stadiju T2N0. Pred operacijo so bili obsevani s TD 54 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 Gy, sočasno pa so prejeli še kemoterapijo s kapecitabinom (825 mg/m<sup>2</sup> 1. do 14. dan in 22. do 35. dan) in oksaliplatinom (50 mg/m<sup>2</sup> 1-krat/teden, 1., 2., 4., 5. teden).

Zaradi toksičnosti zdravljenja je bil obsevalni odmerek pri naslednjih 27 bolnikih zmanjšan na 50,4 Gy, odmerek kapecitabina pa na 725 mg/m<sup>2</sup>. Lokalni kirurški poseg (ekscizija ali transanalna endoskopska mikrokirurgija) je sledil 4 do 8 tednov po končanem predoperativnem zdravljenju. Pri 43 % od 79 bolnikov, ki so končali predoperativno zdravljenje, je prišlo do popolnega patohistološkega odgovora. Pri 77 bolnikih je bila operacija mikroskopsko radikalna. Spodbudni rezultati kažejo, da predoperativna radiokemoterapija raka danke stadija I omogoča radikalno operacijo z izvedbo omejenega kirurškega posega in s tem ohranitev analnega sfinktra ter njegove funkcije.

Standardno zdravljenje bolnikov z lokalno razširjenim in/ali napredovalim rakom danke (T3–4N0, vsak TN+) je predoperativno obsevanje po kratkem režimu (TD 25 Gy v dnevni odmerkih po 5 Gy) ali radiokemoterapija (TD 50 do 54 Gy v dnevni odmerkih po 1,8 do 2 Gy, fluoropirimidini kot radiosenzibilizator). Kratki režim pogosteje uporabljajo Skandinavci, drugi evropski in ameriški centri pa zagovarjajo kombiniran predoperativni pristop. V avstralski raziskavi Intergroup so primerjali parametre preživetja pri bolnikih, zdravljenih po enem ali drugem režimu. 326 bolnikov s tumorjem danke v kliničnem stadiju T3 so randomizirali v 2 roki. Bolniki v prvi roki so bili obsevani po kratkem režimu in so bili operirani v nekaj dneh po končanem obsevanju (A). Bolniki v drugi roki so bili obsevani s TD 50,4 v dnevni odmerkih po 1,8 Gy in so prejeli konkomitantno kemoterapijo s 5-fluorouracilom, in sicer 225 mg/m<sup>2</sup>/dan v neprekinjeni infuziji. Operirani so bili 4 do 6 tednov po končanem predoperativnem zdravljenju (B). Bolniki v obeh rokah so prejeli še pooperativno kemoterapijo s 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU in 20 mg/m<sup>2</sup> folne kisline 5 dni zapored na 28 dni, in sicer v prvi roki 6 krogov in v drugi roki 4 kroge. Po srednjem času sledenja 5,9 leta (3 do 7,8 leta) ni bilo razlik v lokalni kontroli (7,5 % (A) proti 4,4 % (B);  $p = 0,24$ ), v celotnem preživetju (74 % (A) proti 70 % (B);  $p = 0,56$ ), v preživetju brez znakov oddaljene ponovitve bolezni (72 % (A) proti 69 % (B);  $p = 0,85$ ) in stopnji poznih zapletov zdravljenja (RTOG-stopnji 3 in 4: 7,6 % (A) proti 8,8 % (B);  $p = 0,84$ ). Preiskovalci nameravajo bolnike slediti daljši čas in iskati morebitne razlike v kakovosti življenja.

### Rak debelega črevesa

Na področju adjuvantnega zdravljenja raka debelega črevesa je bila predstavljena raziskava faze III, ki je primerjala adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa s kemoterapijo po shemi FOLFOX ter kombinacijo sheme FOLFOX in cetuksimaba. V raziskavo je bilo vključenih 1760 bolnikov po resekciji karcinoma črevesa stadija III, pri katerih ni bilo mutacije KRAS. Ob srednjem sledenju bolnikov (15,9 meseca) ugotavljajo, da sta celotno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni v obeh skupinah podobni. Iz omenjenega sklepajo, da dodatek cetuksimaba k standardnemu adjuvant-

nemu zdravljenju pri bolnikih stadija III raka debelega črevesa in danke ne izboljša preživetja.

### Karcinom trebušne slinavke

Novost v zdravljenju karcinoma trebušne slinavke je uporaba kombinacije zdravil FOLFIRINOX – 5-fluorouracila, irinotekana in oksaliplatina. Randomizirana klinična raziskava faze III je primerjala zdravljenje s FOLFIRINOX in gemcitabinom pri bolnikih z napredovalim rakom trebušne slinavke. Rezultati zdravljenja 250 bolnikov kažejo 31-odstotni odgovor na zdravljenje pri FOLFIRINOX v primerjavi z 9,4-odstotnim odgovorom pri gemcitabinu ( $p = 0,0001$ ). Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 6,4 meseca pri FOLFIRINOX in 3,3 meseca pri gemcitabinu, srednje celotno preživetje pa je bilo 11,1 meseca proti 6,8 meseca. Nikoli do sedaj v velikih randomiziranih raziskavah nismo videli tako velikih razlik v preživetju, pa tudi tako dolgega preživetja pri napredovalem karcinomu trebušne slinavke ne. Seveda pa je bolj agresivno zdravljenje povezano z več neželenimi učinki. V skupini, zdravljeni s FOLFIRINOX, je bilo 45,7 % nevtropenij gradusa 3–4, medtem ko jih je bilo pri zdravljenih z gemcitabinom 18,7 %. Febrilnih nevtropenij gradusa 3–4 je bilo 5,4 % proti 0,6 %. Pogostejše so bile tudi trombocitopenije gradusa 3–4, in sicer je bilo razmerje 9,1 % proti 2,4 %.

### Melanom

Novosti v zdravljenju melanoma bo vsekakor prinesla uvedba zdravila ipilimumab. Prvič v zgodovini zdravljenja metastatskega melanoma je bila predstavljena klinična raziskava faze III, ki kaže korist tako za mediano kot celotno preživetje bolnikov z metastatskim melanomom. Raziskava je bila dvojno slepa, randomizirana. Vključenih je bilo 676 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so bili že zdravljeni z eno linijo kemoterapije. V raziskavi so bili zdravljeni z ipilimumabom + vakcino gp 100, samo z ipilimumabom ali pa samo z gp 100. Primarni cilj raziskave je bilo podaljšanje celotnega preživetja. Po 12 mesecih je bilo živih 44 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ipilimumabom + gp 100, 46 % bolnikov, zdravljenih samo z ipilimumabom, in 25 % bolnikov, zdravljenih samo z gp 100. Zmanjšanje tveganja za smrt je bilo 34-odstotno v skupinah, zdravljenih z ipilimumabom, in 32-odstotno v skupinah, zdravljenih samo z vakcino. Nadzor bolezni – kar pomeni celotni odgovor na zdravljenje, delni odgovor in mirovanje

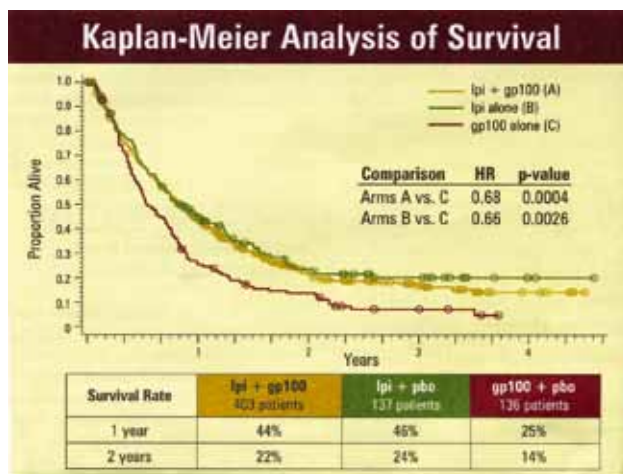
bolezni – je bil 20,1-odstoten pri zdravljenju z ipilimumabom + gp 100, 28,5-odstoten pri zdravljenju samo z ipilimumabom in 11-odstoten pri zdravljenju z gp 100. Rezultati so prikazani tudi na diagramu 1.

Zdravljenje z ipilimumabom je boljše kot kombinacija ipilimumaba in vakcine. Statistično značilno podaljša preživetje do napredovanja bolezni in celotno preživetje ter v primerjavi z vakcino izboljša odgovor na zdravljenje.

Pričakujemo, da bo zdravilo registrirano in se bo v začetku leta 2011 lahko uporabljalo v ŽDA in Evropi. S tem bodo bolniki z napredovalim melanomom dobili novo možnost zdravljenja.

Pri melanomu poročajo tudi o pomembnosti dveh mutacij: BRAF, ki jo je okoli 50 % in pomeni slabše preživetje bolnikov z metastatskim melanomom, in NRAS, ki napoveduje slabše preživetje bolnikov z melanomom. Razvili so tudi novo zdravilo za bolnike z metastatskim melanomom, ki imajo izraženo mutacijo BRAF, vendar je še v kliničnem preizkušanju.

Raziskave faze II veliko obetajo, na rezultate faze III in nato standardno uporabo pa bomo morali še počakati.



**Diagram 1:** Graf preživetja bolnikov z metastatskim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom + gp 100 (rumeno), samo z ipilimumabom (zeleno) in samo z gp 100 (rdeče). Povzeto po ASCO news.