

Novosti v zdravljenju raka dojk in raka jajčnikov ASCO, Annual Meeting, Chicago, 1. - 5. 6. 2012

Iztok Takač in Andraž Dovnik

V tretjem največjem mestu v ZDA je v začetku junija potekalo 12. letno srečanje Ameriškega združenja za klinično onkologijo, ki že tradicionalno vsako leto združi več kot 30.000 zdravnikov in znanstvenikov, ki se ukvarjajo z obravnavo bolnikov z rakom. V različnih oblikah so raziskovalci z vsega sveta predstavili več kot 2.700 povzetkov svojega dela z različnih področij bazične in splošne onkologije ter vseh pogostejših posameznih vrst raka.

Rak dojke

Kimberly L. Blackwell iz Dukovega onkološkega inštituta je predstavila težko pričakovane rezultate raziskave EMILIA, ki je primerjala trastuzumab emantazin (T-DM1) ter kombinacijo kapecitabina in lapatiniba pri zdravljenju bolnic z napredovalim HER2 pozitivnim rakom dojk. T-DM1 je tridelni imunokonjugat, v katerem sta povezana trastuzumab in DM1, sestava spojine pa omogoča dovajanje citotoksičnega zdravila specifično v tumorske celice, ki izražajo HER2. Raziskava je pokazala boljše preživetje brez progressa bolezni in višji odstotek odgovora na zdravljenje v skupini T-DM1 v primerjavi s skupino, ki je prejela kapecitabin in lapatinib. V skupini T-DM1 je bilo tudi manj hudih neželenih učinkov zdravljenja. T-DM1 torej predstavlja pomembno novo terapevtsko možnost za napredovali HER2 pozitivni rak dojk.

Karen A. Gelmon iz Onkološke agencije Britanske kolumbije iz Kanade je poročala o vmesni analizi raziskave, ki je primerjala terapijo na osnovi taksanov v kombinaciji s trastuzumabom ali lapatinibom kot terapijo prvega reda za HER2 pozitiven metastatski rak dojk. V analizo s srednjim časom sledenja 13,6 meseca je bilo vključenih 636 bolnic, ki so 24 tednov prejemale tedenski paklitaksel ali tritedenski docetaksel v kombinaciji z oralnim lapatinibom (1.250 mg dnevno med terapijo s taksani in nato 1.500 mg dnevno do progressa bolezni) ali trastuzumabom (2 mg/kg tedensko ali 6 mg/kg tritedensko med terapijo s taksani in nato 6 mg/kg tritedensko do progressa bolezni). Pokazala se je statistično značilna razlika v preživetju brez progressa bolezni, ki je bilo pomembno daljše v skupini, ki je prejela trastuzumab. Lapatinib je bil povezan tudi z več neželenimi učinki in več resnimi neželenimi učinki.

Andre Robidoux iz Kliničnega centra Univerze v Montrealu je prikazal rezultate raziskave, ki je primerjala neoadjuvantno zdravljenje s trastuzumabom, lapatinibom ali kombinacijo obojega. Vključili so 529 bolnic, ki so v sklopu neoadjuvantne kemoterapije prejele štiri kroge standardnega doksorubicina in ciklofosfamida, čemur je sledil tedenski paklitaksel v kombinaciji s trastuzumabom, lapatinibom ali obojem do operacije. Po operaciji (tumorektomiji ali mastektomiji) so vse bolnice prejemale trastuzumab do enega leta od začetka terapije. Avtorji so tako pri bolnicah s pozitivnimi kakor pri tistih z negativnimi hormonskimi receptorji ugotavljali višji

odstotek popolnega patološkega odziva (*pathologic complete response*, pCR) pri skupini, ki je neoadjuvantno prejela trastuzumab in lapatinib, vendar razlika ni bila statistično značilna. V razpravi je bilo kljub odsotnosti statistično značilnih razlik med skupinami poudarjeno, da se v zadnjem času konsistentno kopičijo podatki, ki kažejo na precejšen pomen dvojnega zaviranja HER2 v terapiji raka dojk. Izsledke svoje raziskave o povezavi zdravljenja z inhibitorji aromataz in tveganja za ishemično srčno bolezen oz. disfunkcijo levega prekata so predstavili tudi **Boštjan Šeruga** in sod. S povezavo Registra raka za Slovenijo in podatkov o koronarografijah, opravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana med leti 2004 in 2010, so našli 117 bolnic, ki so imele po zdravljenju zgodnjega raka dojk opravljeno koronarografijo. Med njimi jih je bilo 31 pred koronarografijo zdravljenih z inhibitorji aromataz. Ugotovili so, da je zdravljenje z inhibitorji aromataz v primerjavi s samim tamoksifenom povezano s statistično značilnim povečanjem tveganja za razvoj ishemične bolezni srca ali disfunkcije levega prekata. Tveganje se je povečevalo z daljšanjem trajanja zdravljenja z inhibitorji aromataz in je bilo neodvisno od drugih dejavnikov tveganja za ishemično srčno bolezen. Neznačilno povečanje tveganja so opazili tudi pri bolnicah, ki so bile izpostavljene antraciklinom ali obsevanju leve dojke oz. leve strani prsnega koša.

Rak jajčnikov

Eric Pujade-Lauraine z Univerze Paris Descartes je predstavil izsledke raziskave AURELIA, ki je preučevala dodatek monoklonskega protitelesa bevacizumaba standardni kemoterapiji na platino odporne ponovitve raka jajčnikov. V raziskavo je bilo vključenih 361 bolnic, pri katerih je prišlo do progressa raka jajčnikov v prvih šestih mesecih, po vsaj štirih krogih kemoterapije na osnovi platine. Bolnice so randomizirali v skupino, ki je prejela standardno kemoterapijo za progres bolezni (pegiliran liposomalni doksorubicin, topotekan ali tedenski paklitaksel), in v skupino, ki je poleg standardne kemoterapije prejela še bevacizumab. V skupini, ki je prejela bevacizumab, so ugotovili statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja brez progressa bolezni, ki je bilo neodvisno od tipa kemoterapije in drugih spremenljivk. Bistveno se je povišal tudi odstotek bolnic, ki so odgovorile na terapijo. V skupini, ki je prejela bevacizumab, sta se med neželenimi učinki, v primerjavi s kontrolno skupino, pogosteje pojavljali hipertenzija in proteinurija, manj pa je bilo utrujenosti, bolečin v trebuhu, bruhanja in dispneje. Pri sedmih bolnicah na bevacizumabu je prišlo do gastrointestinalne perforacije in pri šestih do razvoja fistul ali abscesov. V skupini na bevacizumabu je bila višja tudi incidenca periferne senzorične nevropatije in sindroma roka - noga, najverjetneje zaradi boljšega odgovora in posledično daljšega časa preživetja kemoterapije.

Noriyuki Katsumata iz bolnišnice Musashikosugi Medicinske fakultete Nippon na Japonskem je predstavil dolgoročne rezultate protokola JGOG3016, ki je preučeval najboljši način odmerjanja citotoksične terapije za napredovali rak jajčnikov. Pri tem je bilo 631 bolnic z rakom jajčnikov v stadiju II–IV randomiziranih v dve skupini, in sicer: prva je prejela šest krogov konvencionalne kemoterapije s karboplatinom in paklitakselom, druga pa šest krogov kemoterapije z gostimi odmerki (karboplatin AUC 6 na dan 1 in paklitaksel 80 mg/m² na dneve 1, 8 in 15), vsake tri tedne, z dodatkom treh krogov pri bolnicah, ki so na terapijo odgovorile. Po srednjem času opazovanja 6,4 leta je preživetje brez progressa bolezni še vedno značilno boljše v skupini z gostimi odmerki paklitaksele, enako velja za celokupno preživetje po petih letih. Gosto odmerjanje paklitaksele je povezano z večjo hematotoksičnostjo, zato je terapijo po protokolu zaključil manjši odstotek bolnic kot pri standardnem paklitakselu.

Ignace B. Vergote iz Univerzitetne bolnišnice Leuven, Belgija je poročal o izsledkih multicentrične raziskave, ki je preučevala učinkovitost erlotiniba, inhibitorja EGFR tirozinske kinaze, v vzdrževalni terapiji raka jajčnikov po kemoterapiji s platino. V raziskavo je bilo vključenih 835 bolnic iz 10 držav. Vse so najprej prejele šest do devet krogov kemoterapije na osnovi platine in ob zaključku niso kazale znakov progressa bolezni. Nato so bile randomizirane v dve skupini, izmed katerih je ena prejela vzdrževalni erlotinib 150 mg dnevno dve leti, drugo pa so opazovali. Po srednjem času sledenja 51 mesecev niso ugotovili statistično značilnih razlik v preživetju brez progressa bolezni ali celokupnem preživetju med obema skupinama. Dr. Vergote je zaključil, da trenutno ni znana nobena podskupina bolnic, ki bi ji koristila vzdrževalna terapija z erlotinibom po kemoterapiji prvega reda za rak jajčnikov, kar se je sicer nakazovalo že v predhodnih rezultatih raziskav II. faze, ki so pokazale le šibko aktivnost inhibitorjev EGFR.

Splošna onkologija, simptomatsko zdravljenje in paliativna oskrba

Ob računanju potrebnega odmerka kemoterapije se za večino kemoterapevtikov uporablja bolnikova telesna teža. Raziskave so pokazale, da približno 40 odstotkov debelih bolnikov prejme kemoterapijo v nižjem odmerku od tistega, izračunanega glede na njihovo telesno težo, saj se zdravniki bojijo predpisati kemoterapijo v tako visokih odmerkih. Strokovnjaki ASCO so opravili sistematični pregled literature, ki je jasno pokazal, da je primerno odmerjanje kemoterapije zelo pomembno za doseganje maksimalnega učinka zdravljenja pri debelih bolnikih in ob tem ne poveča tveganja za razvoj neželenih učinkov. Z namenom zdravnikom olajšati odločitev o odmerku kemoterapije pri debelih bolnikih so izdali smernice ASCO, ki svetujejo uporabo dejanske telesne teže ob odmerjanju citotoksične intravenske ali peroralne kemoterapije za vse bolnike, ne glede na BMI, pri čemer pa je seveda potrebno upoštevanje maksimalnih odmerkov določenih kemoterapevtikov, npr. vinkristina zaradi nevrotoksičnosti in bleomicina zaradi tveganja za brazgotinjenje pljuč. Predvsem pri morbidno debelih bolnikih (BMI > 40 kg/m²) je potrebna tudi pozornost zaradi večje verjetnosti pridruženih bolezni. Potrebno je natančno spremljanje toksičnih učinkov in ob hudih neželenih učinkih zniževanje odmerka po enakih načelih kot pri bolnikih z normalno telesno težo.

Sriram Yennurajalingam iz Andersonovega onkološkega inštituta Univerze v Teksasu je predstavila dvojno slepo, randomizirano, s placebom kontrolirano raziskavo, ki je

na 132 bolnikih z napredovalim rakom preučevala vpliv glukokortikoidov na zmanjšanje z boleznijo povzročene utrujenosti. Vključeni so bili bolniki, ki so na Edmontonovi lestvici za oceno simptomov utrujenost ocenili z najmanj 4/10 in so poleg tega navajali še druge z utrujenostjo povezane simptome, kot npr. bolečino, slabost, izgubo apetita, depresijo, tesnobo ali motnje spanja. Pri bolnikih, ki so prejeli 4 mg deksametazona per os dvakrat dnevno 14 dni, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo na 8. in 15. dan, ugotavljali statistično značilno izboljšanje rezultata na vprašalniku FACIT-F (Funkcionalna ocena kronične bolezni - utrujenost). Pri bolnikih, ki so prejeli deksametazon, je prišlo tudi do izboljšanja apetita in kakovosti življenja, medtem ko se število hudih neželenih učinkov zdravljenja ni značilno povečalo. Glukokortikoidi tako predstavljajo pomembno možnost hitrega lajšanja utrujenosti pri napredovalem raku, vendar bodo za natančnejšo opredelitev njihove vloge potrebne še večje raziskave.

Qamar J. Khan iz Kliničnega centra Univerze v Kansasu je predstavila izsledke randomizirane, s placebom kontrolirane, dvojno slepe raziskave VITAL, ki je preučevala vpliv dodajanja visokih odmerkov vitamina D na incidenco kostno-mišičnih neželenih dogodkov pri bolnicah z rakom dojke na adjuvantni terapiji, z aromataznim inhibitorjem. Pri tem so 147 bolnic, ki so začele dopolnilno terapijo z letrozolom, ob čemer so standardno dobivale 600 IU vitamina D in 1.200 mg kalcija dnevno, randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela dodatnih 30.000 IU vitamina D3 na teden, druga pa placebo. Ob uporabi vprašalnika Brief Pain Inventory (BPI) so ugotovili statistično značilno nižjo incidenco mišično-skeletnih neželenih dogodkov v skupini, ki je prejela visoke odmerke vitamina D. Mehanizem delovanja vitamina D v tem primeru še ni povsem jasn. Verjetno je, da aromatazni inhibitorji preko pomanjkanja estrogena upočasnijo proizvodnjo kalcitriola, ki je pomemben za omejevanje vnetja v sklepih. Dodatek prekurzorja kalcitriola, kalcidiola, je torej lahko učinkovit, vendar bodo tudi za potrditev te hipoteze potrebne še dodatne raziskave.

V času srečanja so bile podeljene tudi različne nagrade; dve izmed njih sta prejela strokovnjaka na področju raka dojke. Nagrado združenj ASCO/ACS je prejel **dr. Rowan T. Chlebowski, dr. med.**, iz Univerze v Kaliforniji, Los Angeles, ki je znan po svojem delu pri pomembnih kliničnih raziskavah v povezavi s preprečevanjem in zdravljenjem raka dojke, kot so bile Women's Intervention Nutrition Study (WINS), Women's Health Initiative (WHI) in MAP3 exemestane primary prevention trial. V govoru ob prejemu nagrade je poudaril nepogrešljivost velikih randomiziranih kliničnih raziskav, ki s svojimi izsledki spreminjajo in izboljšujejo klinično prakso. Nagrado Gianni Bonadonna je kot prva kirurginja prejela **Monica Morrow, dr. med.**, iz Memorial Sloan-Kettering onkološkega centra. Nagrado je prejela zaradi dosežkov na področju zdravljenja raka dojke in izjemnih mentorskih sposobnosti. Ob prejemu nagrade je povedala, da rak dojke vidi kot bolezen, katere zdravljenje mora biti izrazito multidisciplinarno naravo. Najpomembnejši cilj zdravljenja raka dojke in še potrebnih raziskav vidi v tem, da bi znali najti pravilno ravnotežje med agresivnim zdravljenjem tistih bolnic, ki jim bo to najbolj koristilo, in bolj konzervativnim zdravljenjem tistih z ugodnejšo prognozo.