

Správa z konferencie Novinky z ASCO 2019

MUDr. Mária Rečková, PhD.^{1,2}

POKO Poprad, s. r. o., Poprad

Národný onkologický inštitút, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):210-212

Dňa 14. júna 2019 sa už po jedenásťkrát uskutočnilo podujatie prinášajúce najlepšie poznatky z konferencie Americkej onkologickej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO®), ktorá sa koná každoročne v Spojených štátoch amerických. Po prvýkrát sa konferencia uskutočnila v nelicencovanom formáte a odborným garantom bol okrem Slovenskej onkologickej spoločnosti aj Národný onkologický inštitút. Najlepšie vybrané práce, ktoré boli prezentované na výročnej konferencii ASCO v americkom Chicagu od 1. do 5. júna 2019, boli prezentované v Bratislave v troch blokoch prednášok a týkali sa karcinómu prsníka, gastrointestinálnych malignít, karcinómu pľúc, malígneho melanómu, urogenitálnych a gynekologických malignít. Podujatie otvoril a účastníkov privítal prezident Slovenskej onkologickej spoločnosti prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSC.

Prvý blok prednášok s predsedníctvom v zložení doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSC., MUDr. Tomáš Šálek a prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSC., sa týkal prác z oblasti karcinómu prsníka a gastrointestinálnych (GI) malignít. Vybrané najnovšie poznatky z oblasti GI malignít prezentoval prim. MUDr. Štefan Pörsök, PhD., z Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave. V troch prezentovaných prácach z oblasti kolorektálneho karcinómu (KRK) odzneli výsledky štúdie IDEA, FOXTROT a TRIBE2. V štúdiách IDEA a FOXTROT nebol naplnený primárny cieľ štúdie, ale autori štúdie IDEA, ktorá bola porovnaním troj- a šesťmesačnej adjuvantnej liečby, potvrdili možnosť použitia trojmesačného režimu CAPOX v nízkorizikovej skupine pacientov s KRK. V prípade štúdie FOXTROT autori odporúčajú zvážiť u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom hrubého čreva neoadjuvantnú liečbu na báze oxaliplatinu a 5-FU v prípade, že je predpoklad, že nebude možné

primárne uskutočniť RO resekciu. V štúdiu TRIBE2 bol porovnávaný liečebný triplet s bevacizumabom oproti dubletu s bevacizumabom a primárny cieľ štúdie bol síce naplnený, teda vyššie dosiahnuté liečebné odpovede boli pozorované v liečebnom ramene s tripletom (FOLFOXIRI), ale za cenu očakávanej vyššej toxicity. Z oblasti nekolorektálneho karcinómu boli prezentované výsledky štúdie KEYNOTE-062 porovnávajúcej pembrolizumab (pembro) a chemoterapiu (CHT) u pacientov s nádormi žalúdka a gastroezofageálnej junkcie, výsledky negatívnej štúdie AACT porovnávajúcej dvojkombináciu gemcitabínu (Gem) s nab-paklitaxelom oproti samotnému Gem a pozitívne výsledky štúdie ABC-06 porovnávajúcej liečbu FOLFOX6 oproti liečbe zameranej na najlepšiu symptomatickú liečbu v 2. linii u pacientov s cholangiocelulárnym karcinómom.

Najlepšie vybrané práce z oblasti karcinómu prsníka (BC) prezentoval prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., z NOÚ v Bratislave. Dve práce sa týkali neoadjuvantnej liečby. Vo finálnej analýze štúdie KRISTINE porovnávajúcej režim TCPH (docetaxel, karboplatina, pertuzumab, trastuzumab) a režim bez chemoterapie, TD-M1 s pertuzumabom bolo zistené numericky vyššie prežívanie bez udalosti (EFS) a vyšší počet patologických kompletných remisií (pKR) v režime TCPH. Naopak, vo švédkej štúdiu PREDIX HER2 boli pozorované porovnateľné pKR pri neoadjuvantnom režime DTP (docetaxel, trastuzumab, pertuzumab) a samotnom TD-M1. Nižšia toxicita bola v ramene s TD-M1. Z oblasti adjuvantnej liečby BC boli prezentované výsledky predĺženej adjuvancie s letrozolom, ktorá má význam v prípade pacientok s vyšším rizikom. Z oblasti metastatického BC (mBC) bolo prezentovaných 8 prác. V štúdiu SOPHIA s margetuximabom a CHT oproti trastuzumabu s CHT bolo dosiahnuté vyššie

prežívanie bez progresie (PFS) v ramene so skúšaným liekom, pričom margetuximab sa od trastuzumabu líši v Fc fragmente, čím je dosiahnutá jeho odlišná afinita. Pozitívnu pre skúšané liečebné rameno bola aj štúdia porovnávajúca pyrotinib (panHER tyrozínkinázový inhibítor – TKI) s kapecitabínom (CAP) oproti samotnému kapecitabínu a štúdia NALA porovnávajúca ďalší panHER TKI neratinib s kapecitabínom oproti lapatinibu s kapecitabínom. V ramene s neratinibom bolo očakávané pozorované vyššie percento závažných hnačiek. Trend k lepšiemu celkovému prežívaniu (OS) v podskupine pacientok s PD-L1+ bol pozorovaný v prípade kombinácie atezolizumabu s nab-paklitaxelom (NabP) oproti samotnému NabP v štúdiu Impassion130, no zlepšený liečebný benefit neprinieslo pridanie pembrolizumabu k eribulínu oproti samotnému eribulínu. V poslednom období sme svedkami významného liečebného prínosu v prípade použitia CDK4,6i a PI3Ki v kombinácii s hormonálnou liečbou u pacientok s mBC. Prezentované boli výsledky štúdie FAKTION preukazujúce benefit pridania capivasertibu k fulvestrantu oproti samotnému fulvestrantu a zaujímavé je, že z kombinovanej liečby profitovali pacientky bez ohľadu na zistenú prítomnosť aktivácie dráhy PI3K. Aktualizované výsledky OS v štúdiu MONALEESA-7 potvrdili štatisticky významný prínos pridania ribociklibu k hormonoterapii u premenopauzálnych pacientok a lepšie PFS bolo preukázané v ramene s palbociklibom v kombinácii s exemestanom a LHRH agonistom oproti monoterapii kapecitabínu.

V druhom bloku prednášok, ktorému predsedali MUDr. Dagmar Sorkovská, MUDr. Juraj Beniak a prim. MUDr. Juraj Detvay, boli prezentované práce týkajúce sa karcinómu pľúc a malígneho melanómu. Novinky z kar-

cinómu pľúc prezentoval Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc., zo Špecializovanej nemocnice sv. Svorada Zobor v Nitre, pričom prednášky rozdelil na práce skúmajúce chemoterapiu, cieľnú liečbu a imunoterapiu. V prvej práci diskutoval použitie adjuvantnej chemoterapie v I. klinickom štádiu ochorenia. V štúdiu JIPANG bola pozorovaná rovnocennosť adjuvantných režimov v zložení cisplatina (CisP) a pemetrexed oproti CisP a vinorelbín, pričom o niečo nižšia toxicita bola pozorovaná v ramene s pemetrexedom. Zlepšenie PFS, ale nie OS, bolo pozorované v štúdiu COMPASS v prípade udržiavacej liečby bevacizumab a pemetrexed oproti samotnému pemetrexedu s očakávané vyššou toxicitou v prípade kombinovanej liečby. Na základe výsledkov štúdie ECOG ACRIN 5508, ktorá porovnávala udržiavaciu liečbu bevacizumab, pemetrexed alebo ich kombináciu, je odporúčaným súčasným štandardom monoterapia, keďže nebolo preukázané zlepšenie OS v prípade liečebnej dvojkombinácie. Zaujímavé boli výsledky štúdie RELAY, v ktorej kombinácia ramucirumab a EGFRi priniesla liečebný benefit oproti samotnému EGFRi u pacientov s aktivačnými mutáciami EGFR bez ohľadu na to, v akom exóne bola mutácia prítomná. V ďalších štúdiách bol prezentovaný pozorovaný významný liečebný benefit v prípade použitia MET-inhibítora capmatinibu u pacientov s mutáciou MET Δ ex14, hlavne v prípade, že pacienti neboli predliečení (štúdia GEOMETRY) a RET-inhibítora BLU667 v prípade prítomnej RET-fúzie (štúdia ARROW). Moderná imunoterapia je v súčasnosti považovaná za prelomovú onkologickú liečbu, ktorá v posledných rokoch prakticky úplne zmenila liečebné odporúčania pre pacientov s karcinómom pľúc. Tento rok boli na slovenskom podujatí prezentované tri pozitívne klinické štúdie, interim analýza štúdie LCMC3 s atezolizumabom v neoadjuvancii a NEOSTAR s použitím neoadjuvantného nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom, a nakoniec výsledky 5-ročného OS u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených pembrolizumabom v štúdiu KEYNOTE-001 s dlhodobým prežívaním u viac ako štvrtiny pacientov s PD-L1 TPS \geq 50 %.

Novinky z oblasti malígneho melanómu (MM) prezentoval MUDr. Filip Kohútek, PhD., z FNŠP Trenčín. Uviedol niekoľko prác týkajúcich sa molekulových prognostických a prediktívnych faktorov. Klinicky významnými boli práce, ktoré sa zaoberali adjuvantnou liečbou, pričom bola diskutovaná pomerne zlá prognóza pacientov s MM v štádiu IIB a IIC v porovnaní s pacientmi v štádiu IIIA. V súčasnosti prebieha adjuvantná štúdia KEYNOTE-716, ktorá randomizuje pacientov s vysokorizikovým malígnym melanómom štádia IIB a IIC na podanie pembrolizumabu alebo placebo. Význam neoadjuvantnej liečby pri MM bol zisťovaný v metaanalýze 6 štúdií u pacientov v III. štádiu, pričom bolo pozorované, že všetci pacienti s dosiahnutou pKR do konca sledovania nemali rekurenciu ochorenia. Diskutovaná bola aj adjuvantná liečba pri BRAF mutovanom ochorení, pričom v súčasnosti nie je možné jednoznačne povedať, či je účinnejšia imunoterapia alebo cieľná liečba, keďže nemáme výsledky z ich priameho porovnania. Zaujímavé boli prezentované výsledky štúdie fázy II TRICOTEL pri neresekovateľnom štádiu III a IV s liečebnou kombináciou cobimetinib plus vemurafenib plus atezolizumab, pričom kombinácia preukázala významný liečebný benefit. Liečba je pomerne toxická, a preto bude dôležité vytypovať pacientov s predpokladom najlepšieho klinického benefitu. Ako ďalej postupovať v liečbe po predchádzajúcej anti-PD1 liečbe, si kládla otázku neintervennčná štúdia PD-Next, pričom najlepšie liečebné výsledky boli pozorované v prípade kombinácie ipi plus nivo alebo cieľnej liečby pri BRAF mutovanom ochorení. Prezentovaná analýza dvoch štúdií COMBId a COMBIv u pacientov s BRAF V600 mutovaným malígnym melanómom po 5 rokoch sledovania preukázala nádejné výsledky, pričom jeden z piatich pacientov liečených kombináciou dabrafenib plus trametinib stále žije bez progresie. Veľká pozornosť bola na konferencii venovaná pacientom s malígnym melanómom a metastatickým postihnutím mozgu, pričom boli prezentované výsledky s adjuvantnou externou rádioterapiou (WBRT) CNS po lokálnej liečbe 1-3 metastáz CNS, ktorá však nepriniesla klinický benefit, a preto nie je indikovaná. V štúdiu Checkmate-204 s ipi + nivo/nivo boli in-

trakraniálne odpovede pozorované pri asymptomatických aj symptomatických metastázach CNS a liečba bola obdobne bezpečná ako u pacientov bez postihnutia CNS. Poslednou prezentovanou prácou boli pozitívne liečebné výsledky v prípade ipi plus nivo pri zriedkavej forme uveálneho MM.

Tretí liečebný blok bol venovaný urogenitálnym a gynecologickým malígnitám s predsedníctvom v zložení prim. MUDr. Radovan Barila, PhD., a prim. MUDr. Jozef Šufliarsky, PhD. Výsledky vybraných prác z oblasti urogenitálnych malígnit prezentoval doc. MUDr. Michal Chovanec, PhD., z NOÚ v Bratislave. Vybraných bolo 5 prác z oblasti karcinómu prostaty. V prvej prezentovanej štúdiu bol preukázaný vyšší liečebný benefit v prípade kabazitaxelu v porovnaní s abiraterónom alebo enzalutamidom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) s vysokým rizikom. V ďalších prezentovaných štúdiách nebol preukázaný benefit v prípade pridania metforminu k docetaxelu (štúdia TAXOMET) pri mCRPC a, naopak, liečebný benefit bol pozorovaný v prípade PARPi olaparibu u pacientov s mCRPC s alteráciami DDR (štúdia TOPARP-B). Zaujímavými boli výsledky štúdie TITAN, ktorá porovnávala apalutamid a placebo v kombinácii s ADT (androgén-deprivačnou liečbou) u pacientov s metastatickým kastračne senzitivným karcinómom prostaty (mCSPC). Včasnejšie začatie liečby prinieslo významný liečebný benefit. Obdobné výsledky boli preukázané aj v štúdiu ENZAMET, v ktorej bol k ADT pri mCSPC pridaný enzalutamid. Tri prezentované práce sa týkali liečby karcinómu obličky (RCC). Príchodom nových cieľných liekov a modernej imunoterapie sa prakticky kompletne zmenili štandardné odporúčané liečebné postupy pri metastatickom RCC (mRCC). V štúdiu KEYNOTE-426 bol preukázaný benefit na OS a PFS u pacientov so stredným a s vysokým rizikom v prípade kombinácie pembro plus axitinib v porovnaní so sunitinibom a táto kombinácia je jednou z možností v 1. liečebnej línii. Ďalšou prezentovanou štúdiou bola negatívna adjuvantná štúdia s pazopanibom a nakoniec aktualizované výsledky štúdie CARMENA, ktoré len potvrdili predchádzajúce výsledky prezentované

pred rokom. V prípade liečby urotelového karcinómu (UC) boli prezentované výsledky s udržiavacou liečbou pembro oproti placebo pri metastatickom UC s predĺžením času do progresie v prípade pembro. Vynikajúcou správou boli liečebné výsledky štúdie fázy II s enfortumab vedotínom, nektín-4-inhibítorom u pacientov s metastatickým UC, s liečebnými odpoveďami až u 44 % pacientov, pričom boli pozorované aj KR (12 %). Na základe priaznivých liečebných výsledkov získal enfortumab vedotín akcelerované schválenie na použitie FDA. Liečebné výsledky bude však potrebné potvrdiť v štúdií fázy III. Adjuvantnú chemoterapiu a rádioterapiu porovnávala Egyptská štúdia u pacientov s UC s vyšším rizikom, pričom PFS bolo porovnateľné a v prípade RAT bola pozorovaná len zvýšená lokálna kontrola bez vplyvu na OS.

Posledný blok prednášok bol venovaný gynekologickým malignitám, ktoré prezentoval prim. MUDr. Branislav Bystrický, PhD., z FNŠP Trenčín. V prvej prezentovanej štúdií bol potvrdený liečebný benefit v prípade kombinácie karboplatina (CBDCA) plus paklitaxel (Pacli) pri karcinosarkóme ovárií a endometria. V ďalšej práci bol potvrdený liečebný benefit avelumabu v prípade PD-L1+ karcinómu endometria. Klinicky dôležitou bola práca porovnávajúca neo-adjuvantnú chemoterapiu s operáciou oproti definitívnej chemorádioterapii u pacientok s karcinómom krčka maternice,

príčom bol potvrdený doterajší liečebný štandard, ktorou je chemorádioterapia. V štúdií porovnávajúcej minimálnu invazívnu chirurgiu oproti abdominálnej operácii u pacientok s karcinómom krčka maternice bolo pozorované zvýšené riziko rekurencii v prípade robotickej chirurgie. U pacientok s karcinómom ovárií na tohtoročnej výročnej konferencii ASCO® dominovali práce s PARPi. Na slovenskom podujatí boli prezentované výsledky štúdie skúšajúcej niraparib s/alebo bez bevacizumabu, pričom signifikantné PFS bolo pozorované nielen pri ochorení s prítomnosťou HRD (deficitu homológnej rekombinácie). V štúdií fázy II CLIO bol olaparib porovnávaný s chemoterapiou u pacientok s platina-rezistentným ochorením a zaujímavý je fakt, že u 13 % pacientok boli zaznamenané liečebné odpovede napriek tomu, že mali platina-rezistentné ochorenie bez prítomnosti BRCA mutácie. V inej štúdií porovnávajúcej PARPi s bevacizumabom mal PARPi lepší efekt v prípade BRCA-mutovaného ochorenia; a olaparib oproti chemoterapii založenej na režimoch bez obsahu platiny napriek tomu, že pacientky mali platina-senzitívne ochorenie, preukázal vyššie celkové odpovede. Poslednou prezentovanou prácou bola štúdia EWOC-1, v ktorej boli porovnávané tri liečebné ramená CBDCA plus Pacli každé tri týždne vs CBDCA každé tri týždne u starších pacientok v zlom výkonnostnom stave, pričom najhorší

liečebný efekt mala monoterapia s CBDCA a z hľadiska tolerancie a účinnosti nebol rozdiel medzi 3-týždňovou a 1-týždňovou liečebnou dvojkombináciou.

Výročná konferencia ASCO® patrí medzi hlavné svetové onkologické podujatia, pričom tento rok bola na Slovensku možnosť prediskutovať vybrané novinky s odborníkmi na Slovensku a zatriediť nové poznatky do kontextu možností na Slovensku prakticky týždeň po skončení svetového podujatia. Diskusie, účasť, ako aj a hodnotenia účastníkov potvrdzujú dôležitosť a aktuálnosť podujatia tohto formátu. Veľká vďaka patrí najmä prednášajúcim, ktorí si vo veľmi krátkom čase boli schopní pripraviť hodnotné prednášky; predsedajúcim jednotlivých blokov prednášok za odborné a plodné vedenie diskusií, ktoré boli aj tento rok veľmi bohaté. Nakoniec veľká vďaka patrí všetkým sponzorom podujatia, bez ktorých pomoci by sa konferencia len ťažko mohla na Slovensku uskutočniť, a spoločnosti Solen, s. r. o., za profesionálne organizačné zabezpečenie podujatia.

Veríme, že podujatie bolo pre účastníkov prínosné a že sa spolu stretieme na konferencii Novinky z ASCO na Slovensku aj budúci rok.

MUDr. Mária Rečková, PhD.
POKO Poprad, s. r. o.
Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
mreckova@gmail.com

