

12. ročník Novinky z ASCO 2020

26. jún 2020, Hotel Carlton, Bratislava

MUDr. Mária Rečková, PhD.

Národný onkologický inštitút, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):220-224

Už po dvanásťkrát prinášame vybrané najlepšie prezentované práce z výročnej konferencie Americkej onkologickej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO®), ktorá sa koná každoročne v Spojených štátoch amerických. Tento rok s ohľadom na epidemiologickú situáciu pri pandémie COVID-19 sa konferencia ASCO® uskutočnila virtuálne od 29. 5. do 31. 5. 2020. Organizátori konferencie na Slovensku síce plánovali uskutočnenie konferencie obdobne ako v Spojených štátoch amerických vo virtuálnom formáte, ale s ohľadom na uvoľnené epidemiologické opatrenia vznikla možnosť zorganizovať podujatie v tradičnej podobe konferencie naživo, aj tento rok v 3 blokoch, 6 prednáškach s možnosťou osobných stretnutí a živých diskusií so slovenskými odborníkmi.

Súčasný príspevok je prehľadom prác, ktoré slovenskí odborníci vybrali z prezentácií výročnej konferencie ASCO® na podujatie Novinky z ASCO 2020.

Gastrointestinálne malignity

Z oblasti liečby gastrointestinálnych malignít vybral MUDr. Štefan Pörsök, PhD., z Národného onkologického ústavu 5 prác z oblasti kolorektálneho (CRC) a 5 prác nekolorektálneho karcinómu. Pembrolizumab oproti chemoterapii v prvej línii liečby MSI-H/dMMR metastatického (m) CRC preukázal klinicky aj štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) s nižším počtom nežiaducich účinkov v štúdiu fázy III (KEYNOTE-177) a v tejto skupine pacientov by mala byť liečba pembrolizumabom považovaná za nový liečebný štandard (abstrakt LBA4). V štúdiu fázy II DESTINY-CRC01 bola zisťovaná účinnosť a bezpečnosť trastuzumabu derustecanu (T-DXd; DX-8201), čo je inhibitor topoizomerázy I naviazaný na anti-HER2 protilátku, u pacientov s mCRC so zvýšenou

expresiou HER2 a divokým typom RAS, pričom bola preukázaná významná účinnosť, ktorá bola najvyššia v skupine pacientov s dôkazom expresie HER2 IHC 3+ alebo IHC2+/ISH+ (abstrakt 4000). Nežiaduce účinky boli očakávané, pričom pozornosť je potrebné venovať včasnému rozpoznaníu možného intersticiálneho zápalu pľúc. Z finálnej analýzy celkového prežívania (OS) a dlhodobého prežívania bez ochorenia (DFS) štúdie IDEA, v ktorej bola porovnávaná chemoterapia na báze oxaliplatinu a fluoropyrimidínov v adjuvancii CRC III. štádia v trvaní troch alebo šiestich mesiacov, vyplýva, že výsledky je potrebné dať do klinického kontextu liečby individuálneho pacienta, avšak u väčšiny pacientov, ktorí nie sú vo vysokom riziku, je možné zvážiť 3-mesačnú liečbu režimom CAPOX s podstatne nižšou toxicitou, najmä neurotoxicitou v porovnaní so 6-mesačnou dĺžkou trvania liečby (abstrakt 4004). Štúdia fázy II/III JCOG0603, v ktorej bolo porovnávané podanie modifikovaného režimu FOLFOX6 (mFOLFOX6) po hepatektómii pre hepatálne metastázy u pacientov s mCRC so samotnou chirurgickou liečbou (abstrakt 4005), bola ukončená predčasne z dôvodu zhoršeného OS v ramene s chemoterapiou po chirurgickej liečbe. DFS bolo v ramene s chemoterapiou dlhšie a nekorelovalo s pozorovaným OS. Adjuvantný mFOLFOX6 tak neprináša benefit a nie je u pacientov po resekcii pečenej metastáz indikovaný. Prezentované finálne výsledky štúdie fázy III PRODIGE 23 potvrdili zlepšenie DFS a prežívania bez metastáz (MFS) u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka, ktorí dostávali v rámci neoadjuvantnej liečby okrem štandardnej chemorádioterapie 6 cyklov liečebného režimu mFOLFIRINOX (abstrakt 4007). V štúdiu RTOG1010 trastuzumab nepreukázal zlepšenie v prípade jeho pridania k trimodalitnej liečbe

HER2-positívneho adenokarcinómu pažeráka (abstrakt 4500). Naopak, pozitívnu štúdiu bola štúdia fázy II PETRARCA, ktorá potvrdila významne vyššie dosiahnuté patologické kompletné odpovede a negatívu lymfatických uzlín v prípade pridania trastuzumabu/pertuzumabu k perioperačnému liečebnému režimu FLOT (docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU) pri HER2-positívnom resekalnom ezofagogastrickom adenokarcinóme, ale za cenu vyššej toxicity, najmä hnačiek a leukopénie (abstrakt 4502). Výsledky štúdie SWOG S1505, ktorá porovnávala perioperačnú chemoterapiu buď mFOLFIRINOX, alebo gemcitabín/nabpaklitaxel pri resekalnom adenokarcinóme pankreasu, nezlepšili výsledky OS s historickými údajmi a oba režimy mali porovnateľnú účinnosť a toleranciu (abstrakt 4504). V priebehu štúdie investigátori zistili potrebu centrálnej kontroly rádiologického hodnotenia vhodnosti zaradenia pacientov na liečbu. V liečbe pokročilého hepatocelulárneho karcinómu boli prezentované výsledky štúdie fázy II/III čínskych autorov, v ktorej bolo potvrdené významné predĺženie OS s tolerovateľnou toxicitou v prípade donafenibu oproti sorafenibu v 1. línii liečby (abstrakt 4506). Obdobne ako pri mCRC aj u pacientov s HER2-positívnym pokročilým karcinómom žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie bolo potvrdené klinicky a štatisticky významné zlepšenie liečebných odpovedí a OS v prípade liečby T-DXd (trastuzumab deruxtecán) v porovnaní so štandardnou chemoterapiou (paklitaxel alebo irinotecán) u predliečených pacientov (abstrakt 4513).

Karcinóm prsníka

Z oblasti liečby karcinómu prsníka vybral prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., z Národného onkologického ústavu

9 prác dôležitých pre klinickú prax. Klinické skúšanie fázy III E2108 (LBA2) zisťovalo úlohu lokoregionálnej liečby (LRL) v prípade metastatického karcinómu prsníka, pričom v celej skupine žien nebol pozorovaný rozdiel v prípade uskutočnenej LRL, ale v prípade triple-negatívneho karcinómu prsníka (TNBC) bolo zaznamenané zhoršené celkové prežívanie (OS) v prípade LRL. Z oblasti HER2+ karcinómu prsníka vybral výsledky troch prác, pričom v štúdiu KAITLIN (abstrakt 500) bola porovnávaná kombinácia pertuzumab, trastuzumab, taxán (PHT) s TD-M1, pertuzumab po podaní 3 – 4 cyklov AC v rámci adjuvancie. Štúdia v primárnom ciele (prežívanie bez invazívneho ochorenia v prípade pozitivity lymfatických uzlín) potvrdila, že kombinácia PHT zostáva štandardnou adjuvantnou liečebnou kombináciou. Štúdia TRAIN-2 (abstrakt 501) potvrdila, že neantracyklínovým režimom v porovnaní s antracyklínovým režimom je možné v rámci neoadjuvancie dosiahnuť porovnateľné výsledky v prípade HER2+ ochorenia a použitej duálnej HER2-blokády. Mozgové metastázy nie sú zriedkavou komplikáciou u pacientok s HER2+ ochorením a v štúdiu HER2CLIMB (abstrakt 1005) autori zistili, že pridanie tucatinibu ku kapecitabínu s trastuzumabom u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka (mBC) a mozgovými metastázami znížilo riziko progresie a úmrtia o 52 %. Štúdia SYSUCC-001 (abstrakt 507) preukázala zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS) v prípade ročnej metronomickej udržiavacej liečby kapecitabínom po štandardnej liečbe pri operabilnom TNBC, pričom výsledky boli prezentované v kontexte s predchádzajúcimi štúdiami, z ktorých CREATE-X bola pozitívna a GEICAM negatívna. Úloha imunoterapie pri lokálne rekurentnom alebo metastatickom TNBC bola skúmaná v štúdiu KEYNOTE-355 (abstrakt 1001), pričom štatisticky významné zlepšenie PFS bolo preukázané v prípade pridania pembrolizumabu k chemoterapii pri TNBC s kombinovaným pozitívnym skóre (CPS) ≥ 10 %. Pri hormonálne pozitívnom (HR+) HER2- ochorení boli vybrané tri práce na prezentáciu no-

viniek z ASCO. V štúdiu fázy II PARSIFAL (abstrakt 1007) bola pozorovaná porovnateľná sledovaná účinnosť kombinácie palbociklibu buď s letrozolom, alebo fulvestrantom u pacientok nepredliečených chemoterapiou. V štúdiu PADA-1 (abstrakt 1010) boli prezentované výsledky exploratívnej analýzy, kde bol preukázaný negatívny prognostický význam mutácie estrogénového receptora ESR1 v prípade pacientok liečených v 1. línii palbociklibom s inhibítorom aromatázy. A nakoniec v štúdiu ByLieve (abstrakt 1006) 50 % pacientok s PI3K-mutovaným pokročilým karcinómom prsníka predliečených -ciklibom v kombinácii s inhibítorom aromatázy, žilo viac ako 6 mesiacov bez progresie pri použití kombinácie apelisib plus fulvestrant, čím bol splnený primárny cieľ štúdie.

Karcinóm pľúc

Z oblasti karcinómu pľúc vybral MUDr. Róbert Godál 6 významných štúdií týkajúcich sa nemalobunkového karcinómu (NSCLC). Zmena klinickej praxe adjuvantnej liečby je odporúčaná na základe výsledkov klinickej štúdie ADAURA (abstrakt LBA5), v ktorej bolo preukázané 79 % zníženie rizika rekurencie alebo úmrtia v štádiu II až IIIA s konzistentným benefitom aj v štádiu IB u pacientov po kompletnej resekcii NSCLC s EGFR mutáciami (centrálne potvrdené Ex19del/L858R), ktorí užívali osimertinib počas troch rokov. Či pridanie blokády CTLA4 k blokáde PD-L1 prináša klinický benefit v prípade pokročilého, tzv. divokého typu NSCLC, skúmali dve prezentované klinické štúdie, CheckMate 227 (abstrakt 9500) a štúdia CheckMate 9LA (abstrakt 9501). V štúdiu CheckMate 227 bola porovnávaná kombinácia Ipi a Nivo (ipilimumab a nivolumab) vs chemoterapia (CHT) vs Nivo (pri PD-L1 negatívnom ochorení Nivo v kombinácii s CHT). Pri mediáne sledovania troch rokov bolo pre Ipi a Nivo preukázané významné zlepšenie mediánu OS a času trvania odpovede, pričom efekt bol pozorovaný aj u pacientov s PD-L1 negatívnym ochorením. Pri nižšej použitej dávke Ipi bola pozorovaná nižšia toxicita v porovnaní s pozorovanou toxicitou pri používanej dávke pre kombináciu Ipi a Nivo pri malígnom

melanóme. Kombinovanú imunoterapiu Ipi a Nivo skúmala aj klinická štúdia CheckMate 9LA, pričom liečba Ipi a Nivo s dvoma indukčnými cyklami CHT bola porovnávaná so 4 cyklami CHT. Štúdia bola pozitívna v primárnom ciele so významným predĺžením OS z 10,6 na 15,6 mesiaca. Ďalšia vybraná štúdia fázy II Destiny-Lung01 (abstrakt 9504) hodnotila efektívnosť konjugátu trastuzumab deruxotecanu u pacientov so zvýšenou expresiou alebo mutáciou HER2 neu. Prezentované výsledky sa týkali skupiny pacientov s mutáciou HER2 neu, pričom boli pozorované pozoruhodné celkové liečebné odpovede (61,9 %), kontrola ochorenia (90,5 % percenta) a medián času do progresie (14 mesiacov). Z klinickej štúdie fázy 2 Geometry 01, ktorá hodnotila efektívnosť capmatinibu, boli prezentované výsledky skupiny pacientov 1a a 5a s amplifikáciou génu MET (abstrakt 9509). Účinnosť v týchto skupinách bola prítomná, i keď menej impresívna ako u pacientov s mutáciou génu MET v exóne 14. Poslednou vybranou štúdiou, ktorej výsledky vzbudili pozornosť, bola štúdia, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť zmesi dvoch anti MET protilátok sym 015 v liečbe pacientov s Met skipping mutáciou v 14 exóne, ako aj s MET amplifikáciou (abstrakt 9510), ktoré sú schopné naindukovať dlhodobé remisie a predpokladá sa, že sym 015 v kombinácii s tyrozínkinázovým inhibítorom capmatinibom by mohli mať synergický liečebný účinok.

Varia

Z oblasti várií vybral JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M., z Národného onkologického ústavu práce týkajúce sa nádorov mozgu, skvamocelulárnych nádorov hlavy a krku (HNSCC) a malígnych melanómov (MM).

Nádory mozgu

Z oblasti nádorov mozgu pridanie nízkodávkovanej rádioterapie k liečebnému režimu R-MPV-A s intratekálne podaným metotrexátom viedlo k zlepšenému PFS u pacientov s periférnym extranodálnym lymfómom CNS (abstrakt 2501). Neurotoxicita podľa dostupných výsledkov sa nezdá vyššia v ramene s rádioterapiou, ale

ďalšie sledovanie je potrebné. Naopak, v štúdií JCOG 1114C nebolo preukázané zlepšenie PFS ani OS v prípade pridania temozolomidu (TMZ) k WBRT (rádioterapii celého mozgu) a TMZ po WBRT ako konsolidačnej liečby po HD-MTX u pacientov s primárnym CNS lymfómom (PCNSL) (abstrakt 2500). Ďalšie dve vybrané práce sa týkali zaujímavých výsledkov s inhibítormi izocitrát-dehydrogenázy (IDH) v liečbe gliómov. Vorasidenib (VOR, AG-881) je duálny orálny inhibítor IDH1/2, pričom prezentované boli výsledky štúdie fázy I u pacientov s IDH1/2 mutovanými rekurentnými alebo progredujúcimi gliómami s nízkym gradingom (abstrakt 2504). Potvrdená bola bezpečnosť liečby a pozorované povzbudzujúce výsledky účinnosti s intervalom bez progresie dlhším ako 24 mesiacov u 60 % pacientov. V súčasnosti prebieha štúdia fázy III u pacientov s gliómami s nízkym gradingom, ktorí sú po operácii. V štúdií fázy I/II s olutasidenibom, iným orálnym inhibítormi IDH1, bola potvrdená bezpečnosť a preliminárna účinnosť u pacientov s relapsom alebo refraktérnymi gliómami s gradingom II-IV s mutáciou IDH1 (abstrakt 2505).

Nádory hlavy a krku

Z prác týkajúcich sa liečby nádorov hlavy a krku (HNSCC) boli vybrané výsledky štúdie fázy II/III, ktorá preukázala noninferioritu týždňového podania cisplatiny oproti trojtýždňovému režimu v rámci pooperačnej chemorádioterapie u pacientov so HNSCC vo vysokom riziku (abstrakt 6502). Ďalej výsledky štúdie KEYNOTE-048 (abstrakt 6505), v ktorej bolo sledované PFS2, teda čas od randomizácie do progresie ochorenia na ďalšej línii nasledujúcej po prvej línii liečby s pembrolizumabom (P), pembrolizumabom s chemoterapiou (P+C) alebo s režimom EXTREME u pacientov s rekurentným alebo metastatickým (R/M) HNSCC. Mierne dlhšie PFS2 bolo preukázané v prípade, že prvotný režim bol P alebo P+C. Ďalšia prezentovaná štúdia TPExtreme hodnotila kvalitu života (QoL) a prežívanie po 2. línii R/M HNSCC podľa toho, či prvou línii bol režim EXTREME alebo TPEx (abstrakt 6507). Autori zistili zlepšenie QoL v ra-

me s TPEx. Zaujímavé hodnoty mOS autori pozorovali v prípade imunoterapie nasledujúcej po TPEx. V súčasnosti však takéto porovnanie zasluhuje zaradiť aj kombináciu platina, pembrolizumab, 5-FU. Zaujímavá bola štúdia skúmajúca mutačnú nálož zistenú na základe cirkulujúcej DNA (bTMB) ako prediktora prežívania v štúdií fázy III EAGLE, durvalumab, tremelimumab (DT) verzus chemoterapia pri R/M HNSCC po zlyhaní liečby na báze platiny (abstrakt 6511). Ide o prvú retrospektívnu štúdiu tohto druhu v štúdií fázy III, ktorá naznačuje, že bTMB by mohla byť prediktorom účinnosti v liečbe inhibítormi kontrolných bodov pri R/M HNSCC. Poslednou vybranou štúdiou týkajúcou sa pacientov s nádormi hlavy a krku, slinných žliaz a urotelových nádorov s HRAS mutáciami bola štúdia, ktorá preukázala v rámci preliminárnych výsledkov povzbudzujúce liečebné výsledky v prípade liečby tipifarnibom (abstrakt 6504).

Malígný melanóm

Z oblasti malígných melanómov boli vybrané prvé výsledky bezpečnosti a účinnosti štúdie fázy II PRADO, v ktorej mali pacienti s MM v III. štádiu indikovanú úplnú disekciu lymfatických uzlín (TLND) a ďalšiu adjuvantnú liečbu na základe účinnosti neoadjuvantnej liečby spočívajúcej v dvoch cykloch Ipi 1 mg/kg (I1) + Nivo 3 mkg/kg (N3). V štúdií bola pozorovaná vysoká účinnosť hodnotená patologickou odpoveďou pri tolerovateľnej toxicite (abstrakt 10002). Potrebné je však dlhšie sledovanie bezpečnosti a prežívania bez relapsu u pacientov bez TLND. Či postačujú dva liečebné cykly Combo terapie Ipi a Nivo u pacientov s pokročilým MM, zisťovala štúdia fázy II (abstrakt 10003), pričom autori vyslovujú hypotézu, že na základe efektu prvých dvoch cyklov Combo liečby by mohla byť možnosť rozhodnúť sa o pokračujúcej terapii. Nakoniec bola vybraná štúdia, ktorá sledovala účinnosť kombinácie Pembro a Ipi u pacientov s MM s progresiou ochorenia na predchádzajúcej liečbe anti-PD1 bez anti-CTLA4 (abstrakt 10004). Ide o najväčšiu prospektívnu štúdiu s potvrdenou významnou účinnosťou a tolerovateľnou toxicitou.

Genitourinárne malignity

Z oblasti genitourinárnych malignít vybral doc. MUDr. Michal Chovanec, PhD., z Národného onkologického ústavu dve práce z oblasti liečby urotelového karcinómu (UC), dve z oblasti karcinómu obličky (REN) a tri z oblasti karcinómu prostaty (PC). Signifikantné predĺženie OS a PFS v prípade udržiavacej liečby avelumabom v porovnaní s placebom po 1. línii liečby založenej na platine u pacientov s pokročilým UC bol preukázaný v klinickej štúdií JAVELIN Bladder 100 a výsledky boli prezentované v rámci plenárnej prednášky (abstrakt LBA01). Efekt bol výraznejší v prípade PD-L1 + populácie v porovnaní s celkovou populáciou pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adjuvantného atezolizumabu (Atezo) v porovnaní s placebom pri vysokorizikovom svalovinu-infiltrujúcom UC bola sledovaná v štúdií IMvigor 010 (abstrakt 5000), pričom nebol naplnený primárny cieľ, zlepšenie DFS v prípade Atezo, prítomných však bolo viac nežiaducich účinkov v ramene s Atezo. Z oblasti karcinómu obličky boli vybrané aktualizované výsledky s mediánom sledovania 27 mesiacov, štúdie KEYNOTE-426, ktorá porovnávala kombináciu Pembro a Axi (pembrolizumab a axitinib) oproti sunitinibu (SUN) (abstrakt 5001) v 1. línii liečby. Pembro a Axi aj naďalej dokazuje signifikantné predĺženie OS a PFS, pričom vyšší benefit je pozorovaný v skupine pacientov so stredným a zlým prognostickým rizikom. Zaujímavý dizajn mala štúdia fázy II HCRN GU 16-260, ktorá zisťovala účinnosť a bezpečnosť monoterapie nivolumabu (Nivo) u pacientov v 1. línii liečby s kombináciou Ipi a Nivo ako záchranej liečby v prípade progresie ochorenia (abstrakt 5006). Účinnosť monoterapie Nivo bola preukázaná aj u nepredliečených pacientov s pokročilým svetlobunkovým REN a efekt bol pozorovaný vo všetkých prognostických skupinách. Záchrannú liečbu Ipi a Nivo bolo možné podať 53 % pacientom po zlyhaní Nivo, pričom 11 % z nich na liečbu odpovedalo. Z oblasti karcinómu prostaty bolo preukázané zlepšenie účinnosti a menej nežiaducich účinkov v prípade použitia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Lu-PSMA) v štúdií TheraP v porovnaní s kabazitaxelom u pacientov s meta-

