

Raport asupra celui de-al 43-lea Congres ASCO,
1-5 iunie 2007, Chicago, IL, SUA

T.E. Ciuleanu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”; Institutul Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță”, Cluj-Napoca

Între 1-5 iunie 2007 s-au desfășurat la Chicago, Illinois, lucrările celei de-a 43-a reuniuni anuale a Societății Americane de Oncologie Clinică. Datele selecționate pentru această ediție constituie o trecere în revistă a noutăților, așa cum le-am desprins din lucrările susținute sub formă de prezentări plenare sau comunicări orale, în unele localizări tumorale (digestive, genitourinare).

Cuvinte cheie: ASCO, Trial.

Radioterapie & Oncologie Medicală, 2007, 3:267-269

TUMORILE DIGESTIVE

Carcinoamele hepatocelulare

Studiul randomizat multicentric de faza a III-a sorafenib vs placebo la pacienți având un carcinom hepatocelular (HCC) avansat, a constituit prima prezentare pleneră [LBA 1] și a inclus 602 pacienți. La analiza interimară au fost îndeplinite criteriile pentru oprirea precoce a studiului cu un HR=0,69 (95%CI: 0,55-0,87), p=0,0006 și supraviețuirea globală (SG) mediană de 10,7 vs 7,9 luni în favoarea terapiei cu sorafenib, medicament cu activitate inhibitorie multikinazică (anti-angiogenetică, proapoptotică și anti Raf). Timpul median până la progresia bolii (TTP) de 5,5 vs 2,8 luni și rata de control a bolii au fost tot în favoarea sorafenibului. Toleranța a fost bună, principalele efecte adverse gr. 3-4 fiind diareea (11%) și toxicitatea cutanată de tip mână-picior (8%). Sorafenib este primul medicament care demonstrează o ameliorare semnificativă a supraviețuirii în HCC avansate

Carcinoamele colorectale

O analiză în cadrul studiului Intergrup 0114 a demonstrat că raportul dintre numărul ganglionilor metastazați și numărul ganglionilor examinați (<0,25; între 0,25-0,50; între 0,50-0,75 și >0,75) este un factor predictiv pentru supraviețuire, mai puternic decât numărul de ganglioni examinați, numărul ganglionilor pozitivi sau negativi și stadiul N al AJCC. Este important că acest raport are un rol predictiv și în cazul pacienților cu un număr mic de ganglioni excizați [4006].

Chimioterapia adjuvantă FOLFOX4 își menține superioritatea față de 5FU-LV la o urmărire de 6 ani în

studiul MOSAIC pentru pacienții în stadiul III (SG 72,9% vs 68,3%) [4007].

Analiza bazei de date ACCENT care include 20800 pacienți din 18 studii de chimioterapie adjuvantă a demonstrat că terapia adjuvantă bazată pe 5FU produce un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea liberă de boală (DFS) în special în primii doi ani, care se traduce într-un beneficiu de supraviețuire pe termen lung care se menține la 10 ani. [4008]. Timpul de la tratamentul inițial la recidivă și stadiul inițial (II vs III) sunt factori de prognostic pentru supraviețuirea după recidivă [4009].

Studiul EORTC 40983 (EPOC) a evaluat beneficiul chimioterapiei perioperatorii FOLFOX4 (6 cicluri preoperator, 6 cicluri postoperator) la 364 pacienți având metastaze hepatice considerate imagistic operabile [LBA 5]. Chimioterapia perioperatorie a ameliorat semnificativ PFS față de chirurgia singură la categoria de pacienți ale căror metastaze hepatice au putut fi efectiv rezecate (diferență absolută în PFS la 3 ani + 9,2%, HR 0,73 [0,55-0,97], p=0,025.

Nivelul celulelor tumorale circulante stabilit prin separare imunomagnetică (<3 vs >=3 la 7,5 ml sânge) înaintea tratamentului sau la intervale de timp ulterioare sunt factori predictivi independenți ai supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) și SG în carcinoamele colorectale metastatice, numărul mai mare de celule fiind nefavorabil [4010].

Un studiu al Dutch Colorectal Cancer Group a comparat terapia secvențială linia 1 capecitabină, linia 2 irinotecan, linia 3 capecitabină+oxaliplatin vs combinațiile linia 1 CapIri și linia 2 CapOx. Au fost incluși 820 pacienți. Terapia combinată nu a ameliorat supra-

viețuirea față de cea secvențială, ambele strategii rămânând opțiuni valabile [4012].

Studiul OPTIMOX2 al grupului francez GERCOR a randomizat 202 pacienți între 6 cicluri FOLFOX7 urmate de LV5FU2 până la progresia bolii și apoi reintroducerea FOLFOX7 versus 6 cicluri FOLFOX7, oprirea chimioterapiei și reluarea FOLFOX7 în caz de progresie. Terapia de întreținere cu LV5FU2 a prelungit semnificativ PFS (8,3 vs 6,7 luni, $p=0,04$) și supraviețuirea globală (24,6 vs 18,9 luni, $p=0,05$), beneficiul fiind mai exprimat la pacienții având un prognostic rezervat.

Grupul italian GONO a prezentat rezultatele studiului randomizat de faza a III-a FOLFOXIRI vs FOLFIRI, care a inclus 244 pacienți având un carcinom colorectal metastatic nerezecabil [4026]. Triplețul FOLFOXIRI a fost semnificativ superior dubletului FOLFIRI în termenii ratei de răspuns (60% vs 34%), a rezețiilor R0 postchimioterapie (15% vs 6%), ai PFS (HR 0,64 $p<0,001$) și supraviețuirii globale PFS (HR 0,74 $p=0,04$). Combinația prezintă interes potențial atât ca terapie neoadjuvantă cât și la pacienții cu puține șanse de a beneficia de administrarea celor trei citostatice în manieră secvențială sau de a avea acces la asocierea unui dublet cu o terapie moleculară țintită.

Terapia țintită

Studiul CRYSTAL a inclus 1217 pacienți randomizați între FOLFIRI + cetuximab vs FOLFIRI în linia întâi de chimioterapie la pacienți având un cancer colorectal metastatic. Asocierea terapiei anti-EGFR a crescut semnificativ rata de răspuns (46,9% vs 38,7%, $p<0,005$) și PFS (8,9 vs 8 luni, $p=0,036$).

Studiul de faza a III-a NO16966, pe un lot de 1401 pacienți a demonstrat că bevacizumab în combinație cu regimuri bazate pe oxaliplatin (XELOX sau FOLFOX4) ameliorează semnificativ PFS față de chimioterapia singură în CCR metastatice în linia întâi (9,4 vs 8 luni, $p=0,0023$) [4028].

Trei studii de faza a IV-a AVAIL [4068], BRITE [4036] și BEAT [4072] care au însumat peste 4000 pacienți au confirmat datele studiilor de faza a III-a privind eficacitatea și profilul de siguranță al bevacizumabului în asociere cu toate tipurile de chimioterapie utilizate în CCR metastatice. Studiul BRITE a demonstrat că menținerea în continuare a bevacizumabului după momentul progresiei bolii ameliorează semnificativ supraviețuirea (S=31,8 luni) față de situația în care bevacizumabul nu este administrat în asociere cu tratamentul ulterior (S=19,9 luni).

Studiul BICC-C [4076] a explorat combinații ale irinotecanului cu fluoropirimidină și a inclus 547 pacienți (≥ 65 ani: 225 pacienți). În prima parte au fost comparate FOLFIRI vs mFOLFOX vs Capeiri, ulterior s-au menținut primele două brațe la care s-a asociat bevacizumab. Eficacitatea și siguranța combinațiilor utilizate nu au fost diferite pentru pacienții în vârstă față de cei

tineri. FOLFIRI & FOLFIRI + Bev au fost superioare celorlalte combinații.

Carcinoamele pancreatice

Adiția bevacizumabului și cetuximabului la gemcitabină în linia întâi nu au ameliorat supraviețuirea pacienților având un carcinom pancreatic avansat sau metastatic față de gemcitabina singură, așa cum a rezultat din studiile CALGB [4508] și SWOG S0205 [LDA 4509].

O meta-analiză [4515] a 15 studii randomizate, care a inclus 4465 pacienți cu linia întâi de chimioterapie pentru un carcinom pancreatic avansat sau metastatic a identificat un beneficiu semnificativ de supraviețuire pentru pacienții care au fost tratați cu o combinație gemcitabină plus platină (cisplatin, oxaliplatin) sau gemcitabină plus fluoropirimidină (cea mai mare omogenitate având studiile asociind capecitabina) față de gemcitabina singură. Beneficiul combinației față de gemcitabina singură a fost demonstrat numai pentru pacienții având un status de performanță bun.

Carcinoamele gastrice

Studiul randomizat francez FFCD 9703 demonstrează, pe un lot de 223 pacienți, [4510] că utilizarea chimioterapiei neoadjuvante cu cisplatin și 5-fluorouracil ameliorează DFS și supraviețuirea globală la pacienții având un adenocarcinom rezecabil al stomacului sau esofagului inferior.

Primele rezultate ale unui studiu randomizat german (care a recrutat doar 126 din cei 394 pacienți propuși inițial), sugerează că utilizarea chimioradioterapiei preoperatorii este superioară chimioterapiei neoadjuvante în termenii supraviețuirii pacienților având un carcinom avansat esogastric în ciuda unei toxicități crescute a asocierii chimioradioterapie [4511].

Studiul japonez JCOG 9912 cu 3 brațe: 5FU vs Irinotecan-Cisplatin vs S-1 (fluoropirimidină orală) la 704 pacienți având un carcinom gastric avansat a demonstrat non-inferioritatea S-1 față de 5FU [LBA 4513]. Combinația Irinotecan-Cisplatin nu s-a dovedit semnificativ superioară 5FU decât pentru subsetul de pacienți care au avut boala metastatică măsurabilă.

Carcinoamele renale

Un studiu italian multicentric al GOIRC (310 pacienți având un RCC operat radical) găsește un beneficiu semnificativ pentru dozele mici de IL-2 plus IFN adjuvant (12 cicluri în 5 ani) în ceea ce privește DFS, beneficiu evident de la 5 ani după diagnostic [LBA5028].

Studiul AVOREN (BO17705), de faza a III-a, prezentat plenar [3], a inclus 649 pacienți având un carcinom renal cu celule clare metastatic, nefrectomizați, care au fost randomizați între IFN- α 2a 9MIU de 3 ori pe săptămână plus placebo ori IFN- α 2a plus bevacizumab 10mg/kg la 2 săptămâni. Adiția bevacizuma-

bului a crescut semnificativ PFS (10,2 vs 5,4 luni, HR = 0,63, p<0,0001). În acest fel, bevacizumabul vine să îmbogățească noul arsenal terapeutic în RCC (sunitinib, sorafenib, temsirolimus).

Analiza finală a trialului sorafenib vs placebo în RCC metastatice (903 pacienți) [5023] a demonstrat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește PFS în schimb diferența de supraviețuire globală nu a fost semnificativă (17,8 vs 15,2 luni) datorită posibilității trecerii la tratamentul cu sorafenib în cazul pacienților în progresie după placebo. Pacienții cu un nivel al VEGF circulant >131 pg/ml au avut un prognostic rezervat.

Actualizarea datelor trialului sunitinib vs interferon în linia întâi în RCC metastatice (750 pacienți) confirmă sunitinibul ca tratament standard, care ameliorează semnificativ PFS (11 luni vs 4 luni) și rata de răspuns (44% vs 11%) față de IFN-alfa [5024]. Beneficiul sunitinibului a fost înregistrat în toate categoriile de risc ale MSKCC. Factorii care prezic un PFS mai lung sunt Hb>limita inferioară a normalului, calciul corectat >10 mg/dL, scorul ECOG 0, numărul de sedii metastatice 0 sau 1 și timpul de la diagnostic la tratament >1 an.

Analiza preliminară privind toxicitatea în studiul de faza a IV-a de acces extins la sunitinib [5010] a inclus 4000 pacienți având un carcinom renal metastatic și a confirmat profilul de siguranță al acestuia (diaree toate gradele/ gr. 3-4 la 39%/3%, fatigabilitate toate gradele/ gr.3-4 la 35%/7% pacienți), indiferent de vârstă sau sediul metastazelor.

Un studiu similar de acces extins la sorafenib a inclus 2488 pacienți din care 1249 au avut tratament anterior. Efectele adverse gr. 3-4 au fost similare celor raportate în studiul TARGET de faza a III-a: reacție cutanată mână-picior 7,2%, fatigabilitate 5,2%, hipertensiune 4,4%, rash-descuamare 4%, deshidratare și dispnee 2,7%, diaree 2,5%. Au fost notate 17,5% răspunsuri parțiale la 1850 pacienți evaluabili.

Carcinoamele prostatei

Trialul de faza a III-a EORTC 22961 care a inclus 970 pacienți având un carcinom prostatic T1c-2b N1-2 sau T2c-4 N0-2 M0 a studiat radioterapia plus deprivarea androgenică concomitentă și adjuvantă, 3 ani versus 6 luni [5014]. Non-inferioritatea tratamentului de scurtă durată nu a putut fi demonstrată. Supraviețuirea la 5 ani a fost 85,3% vs 80,6% cu HR=1,43 (96,4%CI: 1,04-1,98). PFS clinic la 5 ani a fost 81,8% vs 68,9% iar PFS biochimic la 5 ani a fost 78,3% vs 58,9%, indicând inferioritatea deprivării androgenice de scurtă durată (HR=1,93 și respectiv 2,29).

Un studiu randomizat german [5015] a comparat supresia androgenică (goserelin + bicalutamidă) intermitentă vs continuă la 335 pacienți având un carcinom al prostatei D1 sau D2. Nu au existat diferențe semnificative în supraviețuirea fără progresia bolii (16,6 vs 11,5 luni, p=0,1758) și supraviețuirea globală (51,4 vs 53,8 luni, p=0,658) și în toxicitate pentru modalitatea intermitentă vs continuă. Terapia intermitentă apare astfel sigură și fezabilă. Perioadele fără tratament sunt de >40% din timp și contribuie la ameliorarea calității vieții pacienților.

Trialul SPARC a inclus 950 pacienți care au fost având un carcinom al prostatei hormonorefractar și rezistent la prima linie de chimioterapie cu docetaxel, care au fost randomizați între satraplatin + prednison vs placebo + prednison [5019]. Tratamentul cu satraplatin a fost bine tolerat (neutropenie gr. 4 la 4%, trombocitopenie gr. 4 un singur pacient, toxicități nehematologice gr. 3-4: infecție 4%, vomă 2%, diaree 2%). Satraplatin a redus semnificativ riscul pentru progresia bolii (HR=0.69 cu 95%CI: 0,6-0,8; p<0,00001) și riscul pentru progresia durerii (HR=0.67 cu 95%CI: 0,54-0,83; p=0,00028).

Bibliografie:

Supplement to Journal of Clinical Oncology, vol.25, No 18S, parts I&II, June 20, 2007

Cifrele dintre paranteze [...] reprezintă numărul abstractului din cartea de rezumate a congresului.

Report on the 43rd ASCO Meeting, 2007, June 1st - 5th, Chicago, IL, USA

T.E. Ciuleanu

“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cancer Institute “I. Kiricuță” Cluj-Napoca

This is a brief presentation of the new aspects in the management of some solid tumors (such as digestive, and genitourinary tumors) that emerged from the plenary lectures and oral presentations, held at the 43rd annual ASCO meeting, in Chicago. Our report does not cover the poster, educational and meet the professor sessions.

Key words: ASCO, Trial.