

Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογικής Ογκολογίας (ESMO): Τα σημαντικότερα νέα

Σήμερα, 20 Οκτωβρίου, ξεκινάει το Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογικής Ογκολογίας (ESMO) στη Μαδρίτη και τα δεδομένα κλινικής έρευνας που αναμένεται να ανακοινωθούν έχουν προκαλέσει ενθουσιασμό στην επιστημονική κοινότητα. Από τα δεδομένα που έχουν ήδη διαρρεύσει είναι προφανές ότι νέες θεραπευτικές δυνατότητες θα υπάρξουν σε μια σειρά νεοπλασιών. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής **Μιχάλης Λιόντος** (Επίκουρος Καθηγητής), **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής), **Μαρία Καπαρέλου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής - Ογκολογίας - Αιματολογίας) συνοψίζουν τα σημαντικότερα δεδομένα του Συνεδρίου.

Πιο συγκεκριμένα στο φετινό συνέδριο, έχει την τιμητική του ο **καρκίνος του πνεύμονα**. Θα παρουσιαστούν μια σειρά σημαντικών μελετών για την αντιμετώπιση της τοπικής νόσου αλλά και των ασθενών με μεταστατική νόσο που φέρουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Κατ' αρχήν για τους ασθενείς με **μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα** και τοπική νόσο που είναι δυνητικά εξαιρέσιμη (στάδια II-IIIb) θα ανακοινωθούν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων φάσης III μελετών (KEYNOTE-671 και Checkmate-77T) που εξετάζουν το όφελος της περιεγχειρητικής χορήγησης ανοσοθεραπείας (πεμπρολιζουμάμπης και νιβολουμάμπης αντίστοιχα) μαζί με προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών. Και στις δύο μελέτες η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στην χημειοθεραπεία αυξάνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την ανταπόκριση των ασθενών καθώς και τον χρόνο χωρίς υποτροπή της νόσου. Επιπλέον, στην μελέτη της πεμπρολιζουμάμπης διαπιστώθηκε και όφελος στην συνολική επιβίωση ενώ για την νιβολουμάμπη τα δεδομένα δεν είναι ακόμη ώριμα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνηγορητικά ότι η περιεγχειρητική χορήγηση ανοσοθεραπείας με τη μορφή αντι-PD1 αντισωμάτων (πεμπρολιζουμάμπη ή νιβολουμάμπη) θα αποτελέσει την νέα καθιερωμένη θεραπευτική πρακτική σε αυτό το στάδιο της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια για μια σειρά από μεταλλάξεις που προάγουν την καρκινογένεση στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα έχουν αναπτυχθεί στοχεύουσες θεραπείες με ιδιαίτερα σημαντικό όφελος επιβίωσης. Οι θεραπείες αυτές όμως ως τώρα έχουν βρει εφαρμογή μόνο σε ασθενείς με μεταστατική νόσο με την εξαίρεση του EGFR αναστολέα οσιμερτινίμη που χρησιμοποιείται και ως επικουρική αγωγή σε ασθενείς με EGFR μεταλλάξεις που έχουν υποβληθεί σε ριζική εξαίρεση της νόσου τους. Στο φετινό ESMO όμως θα ανακοινωθεί η μελέτη ALINA, όπου δοκιμάστηκε ο αναστολέας αλεκτινίμη ως επικουρική αγωγή σε ασθενείς με χειρουργηθέντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (στάδια IB-IIIa) που έφεραν αναδιατάξεις στο γονίδιο ALK. Η μελέτη κατέδειξε ότι η εκλεκτική αναστολή του ALK υπερέχει σημαντικά της χημειοθεραπείας που ήταν η ως τώρα καθιερωμένη επικουρική αγωγή για αυτούς τους ασθενείς, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου κατά 75%. Τα δεδομένα αυτά επίσης καταδεικνύουν την ανάγκη για μοριακό χαρακτηρισμό της νόσου ακόμη και των μη μεταστατικών ασθενών

Ιδιαίτερα σημαντικά όμως είναι και τα αποτελέσματα που θα ανακοινωθούν για τους ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που

φέρουν οδηγές μεταλλάξεις. Πλέον κατανοούμε ότι η εξαρχής χορήγηση μικρομοριακών αναστολέων που στοχεύουν εκλεκτικά αυτές τις μεταλλάξεις παρέχει μεγαλύτερο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς έναντι της χορήγησης χημειοθεραπείας. Ήδη αυτό είχε αποδειχθεί για τους ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR και ALK και μετά τις ανακοινώσεις στο φετινό ESMO αυτό αναμένεται να ισχύσει και για τους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο RET και στο εξόνιο 20 του EGFR. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη LIBRETTO-431 αποδεικνύει ότι ο αναστολέας του RET σελπρεκατινίμη υπέρχει του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας ως αρχική αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου των ασθενών που φέρουν αναδιατάξεις του γονιδίου RET. Αντίστοιχα, η μελέτη PAPILLON αποδεικνύει ότι η προσθήκη του αμφιειδικού αντισώματος αμιβαταμάμπη (αντι-EGFR και MET) στη χημειοθεραπεία αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μεταλλάξεις στο εξόνιο 20 του EGFR.

Αλλαγές όμως αναμένονται μετά από αρκετά χρόνια και στην αρχική αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που φέρουν μεταλλάξεις του EGFR. Ο τρίτης γενιάς μικρομοριακός αναστολέας οσιμερτινίμη αποτελεί ως τώρα την καθιερωμένη αγωγή με σημαντικό όφελος στο χρόνο ως την υποτροπή της νόσου και τη συνολική επιβίωση. Η μελέτη MARIPOSA που θα ανακοινωθεί στην ολομέλεια του συνεδρίου καταδεικνύει ότι ο συνδυασμός της αμιβαταμάμπης (αντι-EGFR και MET αμφι-ειδικό αντίσωμα) και του EGFR αναστολέα λαζερτινίμης υπέρχει της οσιμερτινίμης στον χρόνο ως την υποτροπή της νόσου. Ο συνδυασμός βέβαια συνδέεται με μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και τα αποτελέσματα ασφαλείας αναμένονται με ενδιαφέρον για να καθορισθεί αν και για ποιους ασθενείς μπορεί να αποτελέσει την νέα καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή.

Αναφορικά με τον **καρκίνο του τραχήλου της μήτρας**, εδώ και τριάντα χρόνια, η καθιερωμένη αγωγή της τοπικά προχωρημένης νόσου περιλαμβάνει τη συνδυασμένη ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία με τη χρήση σισπλατίνης. Στο φετινό ESMO όμως ανακοινώνονται δύο σημαντικές μελέτες που αναμένεται να αλλάξουν την πρακτική μας. Η πρώτη μελέτη (INTERLACE) δοκίμασε τη χρήση εισαγωγικής χημειοθεραπείας με 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις πακλιταξέλης και κραμποπλατίνης πριν από την χημειοακτινοθεραπεία, αποδεικνύοντας σημαντική αύξηση τόσο στον χρόνο ως την υποτροπή της νόσου όσο και στη συνολική επιβίωση. Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας εμφανίζει ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση σε χώρες με χαμηλό βαθμό οικονομικής ανάπτυξης όπου η πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες είναι περιορισμένη. Επομένως, είναι σημαντικό ότι η μελέτη INTERLACE συμπεριέλαβε ασθενείς από τέτοιες χώρες καταδεικνύοντας ότι η εισαγωγική θεραπεία είναι εύκολα εφικτή και μπορεί να προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης σε πληθυσμούς που πραγματικά έχουν ανάγκη νέες και απλές θεραπευτικές πρακτικές.

Η δεύτερη μελέτη που αλλάζει τα δεδομένα στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας είναι η KEYNOTE-A18 που απέδειξε ότι η προσθήκη του αντι-PD1 αντισώματος πεμπρολιζουμάμπη στη χημειοακτινοθεραπεία και ως ακολούθως θεραπεία συντήρησης αυξάνει σημαντικά το χρόνο ως την υποτροπή

της νόσου. Παρότι προηγούμενες μελέτες που εξέταζαν τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας δεν είχαν αποδώσει θετικά αποτελέσματα, η KEYNOTE-A18 θέτει το συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης και χημειοακτινοθεραπείας ως την προτιμητέα θεραπευτική επιλογή. Θα πρέπει να τονιστεί ότι για τη συγκεκριμένη μελέτη, η Θεραπευτική Κλινική αποτέλεσε ένα από τα μεγαλύτερα ερευνητικά κέντρα σε παγκόσμιο επίπεδο προσφέροντας τη δυνατότητα σε αρκετές ασθενείς στην Ελλάδα να λάβουν καινοτόμες θεραπείες.

Σημαντικές εξελίξεις θα υπάρξουν όμως και στα νεοπλάσματα του ουροποιογεννητικού συστήματος. Καταρχήν, για τον **καρκίνο ουροδόχου κύστης** ήταν κοινή πεποίθηση ότι η χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη αποτελεί την καλύτερη αρχική θεραπευτική επιλογή για όσους ασθενείς έχουν μεταστατική νόσο. Μια νέα μελέτη, η EV-302/KEYNOTE-A39 έρχεται να ταραξεί τα νερά αποδεικνύοντας ότι σε αυτούς τους ασθενείς ένας συνδυασμός στοχευουσών θεραπειών υπερέχει κατά πολύ της χημειοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, ο συνδυασμός της ενφορτουμάμπης βεντοϊτίνης (συζευγμένου με χημειοθεραπεία αντισώματος έναντι της Νεκτίνης-4) με τον ανοσοθεραπευτικό παράγοντα πεμπρολιζουμάμπη σχεδόν διπλασίασε την επιβίωση των ασθενών έναντι της χρήσης χημειοθεραπείας. Είναι δεδομένα ότι ο συνδυασμός αυτός θα αποτελέσει μια νέα θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Παράλληλα όμως θα ανακοινωθεί για τον ίδιο πληθυσμό ασθενών και η μελέτη CheckMate 901 που εξέτασε το όφελος από το συνδυασμό χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη και ανοσοθεραπείας (νιβολουμάμπη). Για πρώτη φορά ένας τέτοιος συνδυασμός αποδεικνύει όφελος επιβίωσης ως αρχική θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο. Επομένως, για ένα νεόπλασμα που τα προηγούμενα χρόνια οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονταν στην χημειοθεραπεία, πλέον υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές δυνατότητες και παράγοντες όπως αναδυόμενοι βιοδείκτες και το προφίλ ασφαλείας των φαρμάκων θα καθορίσουν τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών.

Τέλος για τον **καρκίνο του προστάτη**, διάφορες θεραπευτικές επιλογές έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια για τους ασθενείς με μεταστατική ευνοχοάντοχη νόσο. Μεταξύ αυτών, η θεραπεία με το ραδιοφάρμακο Lu177-PSMA που στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη που εκφράζουν ισχυρά την διαμεμβρανική πρωτεΐνη PSMA έχει λάβει ήδη έγκριση για ασθενείς που έχουν λάβει και νεότερα ορμονικά φάρμακα και χημειοθεραπεία. Η μελέτη PSMAfore που θα ανακοινωθεί στο ESMO αποδεικνύει όμως ότι η στόχευση του PSMA έχει θέσει σε πιο πρώιμα στάδια της νόσου. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που είχαν θετική έκφραση PSMA με βάση το διαγνωστικό PSMA PET/CT και είχαν υποτροπιάσει μετά από χρήση νεότερου ορμονικού φαρμάκου, το Lu-PSMA μείωσε κατά 60% την πιθανότητα υποτροπής έναντι της χρήσης εναλλακτικής ορμονικής θεραπείας. Μάλιστα, σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία ήταν σε χαμηλό ποσοστό.

Τα μηνύματα λοιπόν που έρχονται από το ευρωπαϊκό συνέδριο ογκολογίας είναι αισιόδοξα. Οι θεραπευτικές δυνατότητες στην Ογκολογία βελτιώνονται διαρκώς με

στόχο όχι μόνο της αύξηση της επιβίωσης των ασθενών αλλά και τη διασφάλιση της βέλτιστης δυνατής ποιότητας ζωής.