

UVEREJNENÉ: 14.2.2013

LEKÁRSKE LISTY

XVI. košické chemoterapeutické dni

V dňoch 29. novembra až 1. decembra 2012 sa v priestoroch Magistrátu mesta Košice uskutočnili XVI. košické chemoterapeutické dni, VIII. konferencia sestier pracujúcich v onkológii a VIII. patientsky seminár.

Organizátormi podujatia boli Slovenská chemoterapeutická spoločnosť (SCHS), Slovenská onkologická spoločnosť (SOS), Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) - sekcia onkologických sestier, Východoslovenský onkologický ústav (VOÚ), a. s., Košice, Slovenská komora sestier a pôrodných asistentiek, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika (LF UPJŠ) Košice a Liga proti rakovine - pobočka Košice. Záštitu nad podujatím prevzali JUDr. Z. Zvolenská, ministerka zdravotníctva SR, prof. MUDr. L. Mirossay, DrSc., rektor UPJŠ Košice a MUDr. R. Raši, PhD., MPH, primátor mesta Košice. Odborný program tvorilo 39 prednášok rozdelených do 6 blokov. Podujatie bolo zaradené do kontinuálneho medicínskeho vzdelávania a pasívna účasť na ňom bola ohodnotená 14 kreditmi SACCME.

Podujatie otvorila a prítomných privítala doc. MUDr. M. Wagnerová, CSc., prezidentka SCHS. Svoje príhovory na slávnostnom otvorení ďalej predniesli MUDr. V. Čislák, MPH, štátny tajomník MZ SR, prof. MUDr. L. Mirossay, DrSc., rektor LF UPJŠ Košice, doc. MUDr. J. Mardiak, CSc., prezident SOS, MUDr. R. Raši, PhD., MPH, primátor mesta Košice, MUDr. N. Džunková, generálna riaditeľka VOÚ, a. s., Košice a PhDr. Ľ. Palková, PhD., MPH, riaditeľka pre ošetrovatelstvo VOÚ, a. s., Košice. Z bohatého programu prinášame niektoré témy.

Klesá význam fyzikálneho vyšetrenia?

Odpoveď na túto otázku vo svojej prednáške priniesol doc. MUDr. B. Konopásek, CSc. z Onkologickej kliniky VFN a 1. LF UK Praha. Uviedol v nej 3 kazuistiky podporujúce význam fyzikálneho vyšetrenia a 1 kazuistiku, ktorá upozornila na možnosť preceňovania významu klinického obrazu. V prvej kazuistike sa jednalo o 67-ročnú postmenopauzálnu ženu s diagnózou cataracta senilis, ktorá bola hospitalizovaná za účelom operácie katarakty. Po 4 mesiacoch sa dostavila na kliniku autorov prednášky a bola jej stanovená diagnóza exulcerovaného karcinómu pravého prsníka. V druhej kazuistike sa jednalo o 46-ročnú premenopauzálnu ženu, ktorej bola v roku 1991 stanovená diagnóza karcinóm ľavého prsníka. V roku 2000 u nej boli zistené metastázy do skeletu. Pacientka mala stav po operácii, iradiácii, chemoterapii a hormonálnej terapii. V roku 2012 zomrela.

V tretej kazuistike sa jednalo o 74-ročného muža, u ktorého bola v roku 2012 stanovená diagnóza karcinómu kolorekta v IV.

klinickom štádiu. Bol liečený chemoterapiou FOLFIRI + bevacizumab 15 cyklov. 12. októbra 2012 u neho vznikol výrazný opuch v tvári, na obvodě mu bola diagnostikovaná alergia a nasadený cetirizín. Vo štvrtnej kazuistike išlo o 76-ročnú ženu, ktorej bola v roku 1999 stanovená diagnóza karcinóm

pravého prsníka. V roku 2006 u nej boli zistené metastázy do skeletu a bola začatá liečba tamoxifenom. V roku 2010 u nej vznikla lokálna recidíva a bola začatá liečba letrozolom. V roku 2011 u nej vznikla progresia a bola začatá liečba fulvestrantom. V roku 2012 u nej vznikla lokálna progresia.

Patofyziologické východiská cielenej liečby

Doc. MUDr. B. Mladosičová, CSc. z LF UK Bratislava v úvode citovala Salvadora Dalího: „To, čo je dôležité, je šíriť zmätok, nie eliminovať ho.“ Ako uviedla, túto otázku dostáva, ale si ju sama kladie, veľmi často. Nejde len o teoretizovanie, ale o benefit pre pacienta.

Súčasná situácia je taká. Problémovými oblasťami sú: komplexita signálnych dráh; genetická heterogenita vo vnútri nádoru; nové hypotézy týkajúce sa cielenej liečby. Pre prenos onkogénneho signálu EGFR sú charakteristické redundancia a reprogramovanie (schéma 1). Mutantné EGFR zapoja efektorové dráhy Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR a Src/STAT na podporu proliferácie bunky, prežívania bunky a rastu nádoru (A). Sú označené proteíny, na ktoré sa zameriava terapia inhibítorom (I). Redundancia signalizácie a bunkové reprogramovanie môžu zodpovedať za rezistenciu na inhibítor EGFR. V prípade redundancie signalizácie zvýšená signalizácia cez iné RTK, ktoré aktivujú cesty PI3K, ERK a STAT, eliminuje dôsledky inaktívacie EGFR (B). Pri bunkovom reprogramovaní autokrinná aktivácia receptora TGFbeta podporuje odlišný bunkový program, ktorý uvoľňuje nádorové bunky z ich závislosti na aktivácii EGFR. J. S. Logue a D. K. Morisson vo svojom článku Zložitost' v signálnej sieti: náhľady z použitia cielených inhibítorov v onkologickej liečbe (2012) prirovnávajú cielenú liečbu k whac-a-mole game. T. A. Yap a spol. vo svojom článku pod názvom Rozvetvená evolúcia nádoru: vidieť les pre stromy (2012) poukazujú na pokles pomeru kmeň : konáre s nárastom rezistencie na liečbu. Kmeň predstavuje úroveň komplexity 1 s ubikvitárnymi mutáciami, konáre úroveň komplexity 2 s heterogénnymi mutáciami. Sekvenovanie nasledujúcej generácie (next generation sequencing, NGS) umožňuje detekciu mnohých genetických aberácií v rámci deregulácie signálnych dráh. Ktoré ciele sú žalovateľné (actionable)? M. Gerlinger a spol. vo svojom článku (2012) opísali prípad pacienta s diagnózou karcinóm obličky s metastázami v pľúcach a hrudnej stene, u ktorého bola sekvenovaním zistená delécia VHL génu. Po 6 týždňoch terapie everolimom u neho bola vykonaná nefrektómia a potom užíval 6 týždňov everolimom a potom u neho bola vykonaná extirpácia masy v hrudnej stene. CT primárneho nádoru aj metastáz boli bez zmeny počas liečby. Väčšina (63 - 69 %) somatických mutácií nebola prítomná vo všetkých skúmaných lokalitách nádoru obličky a metastáz. S. P. Shah a spol. vo svojej štúdií (2009) použili sekvenovanie pri lobulárnom karcinóme prsníka počas 9 rokov. Zatiaľ čo primárny nádor mal 5 somatických mutácií v dominantných frekvenciách a 6 somatických mutácií v subdominantných frekvenciách, rekurentný nádor mal 32 mutácií, z ktorých 19 nebolo detekovateľných v primárnom nádore.

V období od januára 1999 do novembra 2012 bolo na internetovej stránke www.clinicaltrials.gov zaregistrovaných viac ako 20 863 antineoplastických intervenčných štúdií, z toho 1547 s bevacizumabom, 597 s cetuximabom, 554 so sorafenibom a 428 so sunitinibom. Usporiadanie ciev v nádore je chaotické a cievy sú hyperpermeabilné. Molekulové ciele pre inhibítory angiogenézy uvádza schéma 2. Aktivácia/stabilizácia HIF vedie k uvoľneniu PDGF a VEGF, ktoré sa viažu na svoje receptory. Aktivácia PDGFR, CKIt, VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3 vedie k bunkovému prežívaniu, angiogenéze, produkcii prostaglandínov a produkcii NO. Antiangiogénna liečba zahŕňa inhibítory VSP bevacizumab (anti-VEGF), aflibercept (VEGF pasca) a ramucirumab (anti-VEGFR2) a inhibítory tyrozínkináz (tyrosine kinase inhibitors, TKI) s antiVEGF aktivitou sunitinib, sorafenib, pazopanib

(schválené FDA), axitinib, cediranib, regorafenib, semaxanib, torceranib, vandetanib a brivanib (vo výskume). TKI vedú k apoptóze endotelií. Doteraz akceptovanou hypotézou bolo, že antiangiogénna liečba „zničí“ tumor hladom. Naozaj chceme cievy zničiť? Nádor ich nepotrebuje? Hypoxia navodená antiangiogénnou liečbou vedie k selekcii buniek rezistentných voči apoptóze, epitelovo-mezenchýmovej premene (epithelial-mesenchymal transition), zvýšenému metastázovaniu, zvýšenej angiogenéze, zvýšenej glykolýze, imunosupresii a adaptácii na hostilné prostredie (nízke pH). Ich výsledkom je zlá prognóza a rezistencia voči chemo- a rádioterapii.

Priamy klinický dôkaz poskytli A. G. Sorensen a spol. vo svojej štúdii (2012). Bolo do nej zahrnutých 30 pacientov s rekurentným glioblastoma multiforme (GBM) liečených inhibítorom pan-VEGF receptorovej tyrozínkinázy (receptor tyrosinkinase, RTK) cediranibom. Na hodnotenie perfúzie nádoru bolo použité MRI. K zlepšeniu perfúzie počas viac ako 1 mesiaca došlo u 7 z 30 pacientov a bolo asociované s dlhším prežívaním. Novou hypotézou je, že zlepšená perfúzia nádoru môže predĺžiť prežívanie. Zhoršenú perfúziu nádoru spôsobujú zvýšená permeabilita, kompresia ciev a nedostatočná drenáž nefunkčnými lymfatickými cievami. Nádorové bunky spolu s celou škálou hostiteľských buniek, akými sú stromálne (myofibroblasty) a imunitné bunky sú vložené do matrix a sú vyživované krvnými cievami a drénované lymfatickými cievami. Každý z týchto abnormálnych elementov - krvných ciev, lymfatických ciev a matrix - prispieva k progresii nádoru. S. Goel a spol. vo svojej štúdii (2011) poukázali na vysoký intersticiálny tlak v nádoroch (graf 1). Kompresiu ciev spôsobujú nádorové bunky, stromálne bunky a matrix. Lymfoscintigrafia ukazuje, že lymfatické cievy nepenetrujú do nádoru, sú však tam. Podobne krvné cievy. Tieto cievy sú komprimované. Dekompresia ich môže opäť otvoriť. Matrix v nádore predstavuje bariéru pre dopravu protinádorových farmák. Ak je v nádoroch zvýšené množstvo kolagénu, nie je možná penetrácia terapie. Blokáda účinku angiotenzínu II môže viesť k deplícii kolagénu. Retrospektívna analýza Y. Nakaiho a spol. (2010) ukázala, že sunitinib v kombinácii s ACE inhibítormi/blokátormi AT1 receptorov vedie k predĺženému OS. Pre normálnu perfúziu krvných a lymfatických ciev je potrebný gradient oxidu dusnatého (NO) v ich okolí. Úprava perivaskulárneho gradientu NO prispieva k perfúzii. Signalizácia z proangiogénnych molekúl je v normálnom tkanive vyvážená signalizáciou z antiangiogénnych molekúl (solubilný VEGFR1, trombospondín atď.). Pri abnormálnej vaskulatúre je buď prevaha proangiogénnych faktorov nad antiangiogénnymi alebo prevaha antiangiogénnych faktorov nad proangiogénnymi. V normalizovanej vaskulatúre inhibícia prorastových signálov odstraňuje nezrelé cievy a obnovuje zostávajúce na normálnejšiu veľkosť a fungovanie (schéma 3). Predklinické a klinické štúdie naznačujú prítomnosť „okna“ vaskulárnej normalizácie. Nadmerné alebo dlhodobé podávanie antiangiogénnej terapie môže viesť k ťažkému odstráneniu nádorových ciev, ale uvážlivé podávanie môže obnoviť vaskulatúru smerom k normálnemu fenotypu (počas normalizačného okna). Vyrieši tzv. normalizačné okno paradox? Záleží na dávke. Kým vysoké dávky vedú k toxicite a hypoxii a nízke dávky nemajú žiadny efekt na cievy, nižšie dávky vedú k normalizácii ciev a úprave perfúzie. Vysoké dávky antiangiogénnej liečby neumožnia dodávku chemoterapie do nádoru, vedú k zhoršeniu hypoxie a nádor prepne na iné proangiogénne dráhy (SDF1, FGF, IL-8). Normalizácia vaskulatúry zlepšuje aj imunoterapiu. Lepšia perfúzia dopraví viac T-lymfocytov do nádoru. Nielen kvantita, ale aj lokalizácia CD8+ T-lymfocytov v nádore zlepšuje prežívanie. Nevieme však, ako dlho zostane normalizačné okno otvorené.

Antiangiogénna terapia spôsobuje citlivosť endotelu na cytotoxické látky a rádioterapiu. Vedie k poškodeniu perivaskulárnej niky pre nádorové kmeňové bunky. Potenciálnymi prediktormi odpovede sú solubilný VEGFR2 a stromal cell-derived factor 1 (SDF1). Patofyziologickými východiskami

antiangiogénnej cieľenej liečby sú: normalizácia abnormálnych ciev správnou dávkou a v správnom čase; interferencia s perivaskulárnym prostredím vedúca k dekompresii a uvoľneniu NO. Ako uviedla na záver doc. Mladosičová, očakávania od novej éry onkológie zameranej na aberácie v signálnych dráhach boli predčasné. Viac ako „pathway doctors“ potrebujeme integráciu molekulových cieľov do komplexného vnímania klinickej onkológie.

Karcinóm hrubého čreva III. klinického štádia - čo robiť, čo nerobiť, prečo a čo ďalej?

Prednáška prof. MUDr. S. Špánika, CSc. z OÚSA Bratislava bola venovaná karcinómu hrubého čreva v III. klinickom štádiu. V jej úvode uviedol štádia karcinómu kolonu (colon carcinoma, CC) (tab. 1) a poukázal na rozdiely v stágu medzi 6. a 7. vydaním TNM klasifikácie týkajúce sa kategórií T1 - T2 N2 a T4 N1 (tab. 2). 5-ročné prežívanie pri CC je v štádiu I 74,3 - 78,7 %, v štádiu IIA 66,7 %, v štádiu IIB 60,6 %, v štádiu IIC 45,7 %, v štádiu IIIA 64,7 - 73,7 %, v štádiu IIIB 42,1 - 58,2 %, v štádiu IIIC 12,9 - 32,5 % a v štádiu IV 19,2 % (údaje zo SEER z rokov 2001 - 2003). Prof. Špánik uviedol prehľad vývoja adjuvantnej liečby CC. V rokoch 1990 - 1994 sa zistilo, že výsledky pri liečbe (5FU + LV alebo levamizol) sú lepšie ako bez liečby. V roku 1998 sa zistilo, že 5-FU/LV je lepšie ako 5-FU/levamizol, 6-mesačná liečba 5-FU/LV je rovnako účinná ako 12-mesačná liečba, levamizol nie je potrebné kombinovať s LV, vysoká dávka LV je rovnako účinná ako nízka dávka LV a týždňová schéma je rovnako účinná ako mesačná. V roku 2001 sa zistilo, že účinnosť liečby u starých osôb je rovnaká ako u mladých osôb. V roku 2002 sa zistilo, že infúzna terapia je bezpečnejšia ako bolus. V roku 2003 sa zistilo, že režim MOSAIC je lepší ako LV5FU2. Infúzna liečba je rovnako efektívna ako bolus 5-FU.

Do štúdie I. Chau a spol. (2005) boli zahrnutí pacienti s kuratívnu resekciou v štádiu II a III CRC, ktorí boli randomizovaní na režim Mayo počas 6 mesiacov alebo 5-FU PVI v dávke 300 mg/m²/deň počas 12 týždňov. Nebol signifikantný rozdiel v RFS alebo OS. Do štúdie E. Poplinovej a spol. (2005) boli zahrnutí pacienti s vysoko rizikovými Dukes B2 a C1 alebo C2 štádiami CC, ktorí boli randomizovaní na kontinuálnu infúziu (n = 477) vs bolus 5-FU/levamizol (n = 463). Nebol rozdiel v DFS alebo OS. Štúdia C. Twelvesa a spol. (2005) hodnotila kapecitabín v monoterapii v adjuvantnej liečbe III. štádia CC. Pacienti v nej boli randomizovaní na kapecitabín (n = 1004) vs 5-FU/LV (n = 983). Jej záverom bolo, že perorálny kapecitabín v monoterapii je efektívnou alternatívou intravenózneho 5-FU/ LV v adjuvantnej terapii III. štádia CC, pri signifikantne menšom počte nežiaducich účinkov. V štúdiu MOSAIC (T. André a spol., 2009) bolo pozorované zlepšenie OS v III. štádiu CC liečbou FOLFOX4. Pravdepodobnosť prežívania v 6 rokoch bola v štádiu II v ramene FL 86,8 % vs 86,9 % v ramene FL + oxaliplatina (HR 1,00; p = 0,986) a v štádiu III 68,7 % vs 72,9 % (HR 0,80; p = 0,023). Percentuálny rozdiel v podskupinách štúdie MOSAIC bol nasledovný: v štádiu II s vysokým rizikom 5,4 %, v štádiu III s N1 7,2 % a v štádiu III s N2 11,5 %. V štúdiu NSABP C-07 prezentovanej N. Wolmarkom a spol. na ASCO 2008 boli pacienti v štádiu II alebo III CC stratifikovaní podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (n = 2409) a randomizovaní na režim FULV (5-FU 500 mg/m² i.v. bolus týždenne x 6 + LV 500 mg/m² i.v. týždenne x 6 každého 8-týždňového cyklu x 3) (n = 1209) vs režim FLOX (FULV + oxaliplatina v dávke 85 mg/m² i.v. týždeň 1, 3 a 5 každého 8-týždňového cyklu x 3) (n = 1200). Primárnym cieľom bolo DFS. 3-ročné DFS, resp. 5-ročné DFS bolo v ramene s režimom FLOX 76,1 %, resp. 69,4 % vs 71,5 %, resp. 64,2 % v ramene s režimom FULV (rozdiel v 3-ročnom DFS 4,6 %, rozdiel v 5-ročnom DFS 5,2 %; p = 0,002; HR 0,81). V ramene s režimom FLOX bolo zaznamenaných 259 úmrtí, v ramene s režimom FULV 301 úmrtí (rozdiel 42 úmrtí). 3-ročné OS, resp. 5-ročné OS bolo v ramene s režimom FLOX 80,3 %, resp. 77,7 % vs 78,3 %, resp. 73,5 % (rozdiel v 3-ročnom OS 2,0 %, rozdiel v 5-ročnom OS 4,2 %; p = 0,06; HR 0,85). Štúdia NO1698 publikovaná D. G. Hallerom a spol.

(2011) poukázala na zlepšenie DFS v III. štádiu CC pri kombinácii oxaliplatina + kapecitabín (režim XELOX). 3-ročné DFS bolo 70,9 % v ramene s režimom XELOX vs 66,5 % v ramene s FU/FA, ktorý je alternatívou v adjuvantnej terapii III. štádia CC (HR 0,80; $p = 0,0045$). Prehľad štúdií s oxaliplatinou v adjuvantnej liečbe III. štádia CC uvádza tab. 3.

Možnosti adjuvantnej terapie III. štádia CC podľa Odporúčaní pre klinickú prax v onkológii NCCN pre karcinóm kolónu verzia 3.2012, publikovaných v roku 2011 American Cancer Society sú nasledovné: Chemoterapia na báze oxaliplatiny (FOLFOX, XELOX [CapeOx]) je štandardnou adjuvantnou terapiou pacientov v III. štádiu CC v dobrom celkovom výkonnostnom stave (good performance patients). Monoterapiu fluoropyrimidínmi (5-FU/LV, kapecitabín) je treba zvážiť u pacientov, ktorí nemôžu tolerovať agresívnejšiu kombinovanú liečbu na báze oxaliplatiny. Štúdia CALGB C89803, prezentovaná L. B. Saltzom a spol. na ASCO 2004, hodnotila irinotekan v adjuvantnej liečbe. 1264 pacientov so štádiom III karcinómu kolónu v nej bolo randomizovaných na režim IFL (irinotekan 125 mg/m² počas 90 minút + leukovorín 20 mg/m² i.v. bolus + 5-FU 500 mg/m² i.v. bolus počas 4 týždňov s 2-týždňovou prestávkou v celkovo 5 cykloch počas 30 týždňov) ($n = 635$) vs režim FL (leukovorín 500 mg/m² i.v. počas 2 hodín + 5-FU v dávke 500 mg/m² 1 hodinu po začiatku podávania leukovorínu počas 6 týždňov s 2-týždňovou prestávkou v celkovo 4 cykloch počas 32 týždňov) ($n = 629$). Nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v DFS počas 4 rokov medzi CPT-11/5-FU/LV a 5-FU/LV ($p = 0,80$). Štúdia ACCORD-02 prezentovaná M. Ychouom a spol. na ASCO 2005 hodnotila irinotekan v adjuvantnej liečbe. 400 pacientov v štádiu III s vysokým rizikom (N2 alebo N1 s obštrukciou alebo perforáciou) v nej bolo randomizovaných na LV5FU2 (leukovorín v dávke 200 mg/m² v 2-hodinovej infúzii, 5-FU v dávke 400 mg/m² bolus a 600 mg/m² v 22-hodinovej kontinuálnej infúzii v deň 1 - 2) ($n = 200$) vs LV5FU2 + CPT-11 (irinotekan v dávke 180 mg/m² v 90-minútovej infúzii v deň 1 + LV5FU2) ($n = 200$) každé 2 týždne počas 6 mesiacov (12 cyklov). Primárnym cieľom bolo DFS, sekundárnymi cieľmi RFS, bezpečnosť, kvalita života a OS (5-ročné). Nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v 3-ročnom DFS medzi CPT-11 + LV5FU2 a LV5FU2 (51 % vs 60 %; HR 1,19; $p < 0,22$). Štúdia PETACC-3 prezentovaná E. Van Cutsemom a spol. na ASCO 2005 hodnotila irinotekan v adjuvantnej liečbe. 3278 pacientov v štádiu II/III ($n = 945/n = 2333$) v nej bolo randomizovaných na režim F (LV5FU2: 5-FU bolus v dávke 400 mg/m² a následne kontinuálna infúzia v dávke 600 mg/m²/FA v dávke 200 mg/m²) ($n = 1050$) vs režim IF (irinotekan v dávke 180 mg/m² + LV5FU2 ako vyššie) ($n = 1044$). Primárnym cieľom bolo DFS (štádium III), sekundárnymi cieľmi boli RFS (štádium III), DFS (štádiá II a III), OS a bezpečnosť. Nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v 3-ročnom DFS medzi IF a F (63,3 % vs 60,3 %; HR 0,89; $p = 0,091$). V adjuvantnej kombinovanej liečbe štatisticky signifikantné predĺženie DFS bolo preukázané pri oxaliplatine v kombinácii s bolusom 5-FU (štúdia NSABP C-07), infúznym 5-FU (štúdia MOSAIC) a kapecitabínom (štúdia NO1968) a nebolo preukázané pri irinotekane (štúdia CALGB C89803, PETACC-3 a ACCORD-02).

Štúdia NSABP C-08 prezentovaná N. Wolmarkom a spol. na ASCO 2009 hodnotila mFOLFOX ± bevacizumab v adjuvantnej liečbe štádia II/III CC. Pacienti v II. alebo III. štádiu adenokarcinómu kolónu s ECOG PS 0/1 ($n = 2710$) v nej boli randomizovaní na rameno A (mFOLFOX6 každé 2 týždne x 26) ($n = 1356$) vs rameno B (mFOLFOX6 + bevacizumab 5 mg/kg každé 2 týždne x 26) ($n = 1354$). Pacienti boli stratifikovaní podľa počtu pozitívnych LU a randomizovaní medzi 29. a 50. dňom po operácii. Schéma mFOLFOX6 pozostávala z LV v dávke 400 mg/m² i.v., 5-FU v dávke 400 mg/m² i.v., 5-FU v dávke 2400 mg/m² počas 46 hodín a oxaliplatiny v dávke 85 mg/m² i.v. Primárnym cieľom bolo DFS. Nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v 3-ročnom DFS medzi mFOLFOX6 +

bevacizumabom a mFOLFOX6 (77,4 % vs 75,5 %; HR 0,89; p = 0,15). Analýza vo včasných obdobiach (menej ako 3 roky) ukazovala zlepšenie DFS - benefit bevacizumabu v prvých 2 rokoch štúdie. DFS bolo iniciálne signifikantne zlepšené. Plynutím času sa signifikancia stratila. HR pre DFS benefit s bevacizumabom a hodnota p boli v 1,0 roku 0,60 a 0,0004, v 1,5 roku 0,74 a 0,004, v 2,0 roku 0,81 a 0,02, v 2,5 roku 0,85 a 0,05 a v 3,0 roku 0,89 a nesignifikantná. Záverom štúdie NSABP C-08 bolo, že zlepšenie DFS spôsobené bevacizumabom je limitované na 1 rok. Po skončení 1 roka užívania bevacizumabu mali pacienti v oboch ramenách podobné EFS počas nasledujúcich 2 rokov (HR 1,07; p nesignifikantné). Interakcia medzi terapiou a časom bola vysoko signifikantná (p = 0,001). Štádium tumoru neovplyvnilo signifikantne DFS v 3 rokoch (v štádiu II bol HR 0,82 a p nesignifikantné). Chýbanie DFS benefitu nebolo spôsobené nežiaducimi účinkami bevacizumabu. Nebol signifikantný rozdiel v žiadnom z parametrov výsledkov pacientov pri mediáne sledovania 36 mesiacov. Výsledky sledovania bezpečnosti poukázali na zvýšenú incidenciu nežiaducich účinkov stupňa ≥ 3 (hypertenzia, bolesť, proteínúria, komplikácie hojenia rán) v ramene s bevacizumabom. Bevacizumab bol všeobecne dobre tolerovaný, bez zvýšenia incidencie perforácií GIT, krvácajúcich príhod alebo trombózy. Výskyt nežiaducich účinkov uvádza tab. 4.

V štúdií AVANT (AVastin AdjuvanNT) prezentovanej T. Andrém a spol. na ASCO 2011 boli pacienti v II. alebo III. štádiu adenokarcinómu kolonu (n = 3451, z toho 2867 pacientov v III. štádiu CC) randomizovaných do ramena A (FOLFOX4 v týždni 1 - 24) vs ramena B (FOLFOX4 + bevacizumab v týždni 1 - 24, potom samotný bevacizumab v týždni 25 - 48) vs ramena C (XELOX + bevacizumab v týždni 1 - 24, potom samotný bevacizumab v týždni 25 - 48). Výsledok bol podobný ako v štúdií NSABP C-08. Dokonca bol pozorovaný trend k horšiemu DFS v ramenách s bevacizumabom. Štúdia N0147 prezentovaná R. M. Goldbergom a spol. na ASCO 2010 hodnotila mFOLFOX6 s/bez cetuximabu v adjuvantnej liečbe resekovaného III. štádia CC. Pacienti v III. štádiu CC (n = 2581) v nej boli randomizovaní na mFOLFOX6 (oxaliplatin 85 mg/m² + leukovorín 400 mg/m² + 5-FU 2400 mg/m² v kontinuálnej infúzii počas 46 hodín každé 2 týždne) (n = 1283) vs mFOLFOX6 + cetuximab (cetuximab v nasycovacej dávke 400 mg/m², potom v dávke 250 mg/m² v deň 1 a 8) (n = 1298). Trvanie liečby pri pridaní cetuximabu bolo kratšie ako pri samotnom mFOLFOX6. Podiel pacientov s divokým typom KRAS (WKRAS) bol štatisticky signifikantne väčší v ramene mFOLFOX6 + cetuximab ako v ramene so samotným mFOLFOX6. Nebol pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v podiele pacientov s mutovaným KRAS (M-KRAS v oboch ramenách) (tab. 5). V ramene s mFOLFOX6 bol pozorovaný trend zlepšeného DFS a OS v porovnaní s ramenom mFOLFOX6 + cetuximab. 3-ročné DFS bolo u pacientov s W-KRAS v ramene s mFOLFOX6 (n = 902) 75,8 % vs 72,3 % v ramene s mFOLFOX6 + cetuximab (n = 945) (HR 1,2; p = 0,22) a u pacientov s M-KRAS v ramene s mFOLFOX6 (n = 374) 67,2 % vs 64,2 % v ramene mFOLFOX6 + cetuximab (n = 343) (HR 1,2; p = 0,13) a 3-ročné OS 87,8 % vs 83,9 % (HR 1,3; p = 0,13) a 88,0 % vs 80,4 % (HR 1,5; p = 0,12). Pacienti s M-KRAS mali štatisticky signifikantne vyššiu pravdepodobnosť progresie ochorenia alebo úmrtia. Podiel pacientov nažive a bez choroby po 3 rokoch bol v ramene s mFOLFOX6 u pacientov s W-KRAS (n = 902) 75,8 % vs 67,2 % u pacientov s M-KRAS (n = 374) (HR 0,7; p = 0,04) a v ramene s mFOLFOX6 + cetuximabom u pacientov s W-KRAS (n = 945) 72,3 % vs 64,2 % u pacientov s M-KRAS (n = 343) (HR 0,7; p = 0,004). Záverom štúdie N0147, ktorá hodnotila ciele liečbu proti EGFR v III. štádiu CC bolo, že cetuximab nezlepšuje výsledky adjuvantnej chemoterapie - ani DFS ani OS v resekovanom III. štádiu CC a zvyšuje toxicitu. Pacienti s M-KRAS mali horšiu prognózu v porovnaní s pacientmi s W-KRAS. Cielené protilátky proti EGFR pravdepodobne nie sú vhodné ako súčasť adjuvantných liečebných kombinácií pre III. štádium CC.

Štúdiá PETACC8 prezentovaná J. Taeibom a spol. na ESMO 2012 hodnotila režim FOLFOX4 s/bez cetuximabu v adjuvantnej liečbe resekovaného III. štádia CC. Pacienti v III. štádiu CC (n = 2559), z ktorých 1602 malo W-KRAS, v nej boli randomizovaní do ramena A (FOLFOX4 v 12 cykloch) (n = 811) vs ramena B (FOLFOX4 + cetuximab v nasyčovacej dávke 400 mg/m² a potom 250 mg/m² v deň 1 a 8) (n = 791). Primárnym cieľom bolo DFS. Záverom štúdie bolo, že cetuximab nezlepšuje výsledky adjuvantnej chemoterapie pacientov s W-KRAS a W-KRAS/ BRAF - ani DFS ani OS v resekovanom III. štádiu CC. Horšie výsledky boli dosiahnuté u pacientov vo veku nad 70 rokov, u žien a pri postihnutí pravého kolon. Lepšie výsledky boli dosiahnuté u pacientov s horšou prognózou (vysoký grade, T4 N2 [HR 0,55; p = 0,01], perforácia/obštrukcia). Databáza ACCENT bola vytvorená v roku 2003 s cieľom validácie DFS ako relevantného primárneho cieľa adjuvantnej liečby v III. štádiu CC (graf 2).

Pôvodná databáza zahŕňala 18 adjuvantných klinických štúdií s približne 21 000 pacientmi. Nedávno bola aktualizovaná o 6 nových randomizovaných klinických štúdií adjuvantnej liečby CC fázy III. Zahŕňali liečbu na báze oxaliplatiny (štúdie MOSAIC, NSABP C-07), liečbu na báze irinotekanu (štúdie CALGB 89803, PETACC-3) a perorálne fluoropyrimidíny (štúdie NSABP C-06, X-ACT). Nové terapie predlžujú prežívanie. Na určenie korelácie medzi DFS a OS v súčasných klinických štúdiách je potrebné 6-ročné ďalšie sledovanie. Cieľom štúdie D. J. Sargenta a spol. (2009) bolo potvrdenie zhody medzi DFS a OS v aktualizovaných štúdiách ACCENT, ktoré hodnotia nové terapeutické schémy. Do tejto analýzy boli zaradení len pacienti zo 6 nových klinických štúdií, zaradených do databázy ACCENT (n = 12 676). Medián follow-up bol 6 rokov a medián prežívania po recidíve 20 mesiacov. Bol hodnotený vzťah HR medzi klinickými štúdiami. V každej štúdii bolo porovnávané experimentálne rameno vs kontrolné rameno pre DFS a OS. Predeterminované časové obdobia pre analýzu boli 2-ročné a 3-ročné DFS a 5-ročné a 6-ročné OS. Pre výpočet boli použité všetky údaje zaznamenané v určenom časovom období. Štatistické metódy pre porovnávanie boli metóda vážených najmenších štvorcov (weighted least squares, WLS) a bivariantná analýza prežívania (Copula). Výsledky sa uvádzali ako hodnoty R² v rozsahu od 0 (slabá zhoda) do 1 (vysoká miera zhody). Analýza výsledkov z databázy ACCENT ukázala vysokú mieru zhody medzi DFS a OS založenú na HR medzi štúdiami len III. štádia CC (graf 2).

Čo sa dosiahlo u pacientov v III. štádiu CC? Predĺženie 5-ročného OS z 50 % pri samotnej chirurgickej liečbe (do roku 1990) na viac ako 70 % pri adjuvantnej chemoterapii na báze fluoropyrimidínov + oxaliplatiny (od roku 2003). Čo robiť v adjuvantnej liečbe III. štádia CC? Celkové trvanie adjuvantnej liečby má byť 6 mesiacov. Adjuvantná liečba má byť na báze fluoropyrimidínov a oxaliplatiny (FOLFOX, XELOX). U pacientov s horším výkonnostným stavom (performance status, PS) a kontraindikáciou oxaliplatiny prichádzajú do úvahy 5-FU + kalcium leukovorín a kapecitabín. Čo nerobiť v adjuvantnej terapii III. štádia CC? Nepodávať irinotekan. Vedie k podobnému DFS a OS, ale toxicita kombinácie 5-FU/LV + irinotekan vs samotného 5-FU/LV v III. štádiu CC je vyššia. Nepodávať bevacizumab. DFS pri kombinácii FOLFOX + bevacizumab vs samotný FOLFOX v II./III. štádiu CC je podobné. Nepodávať cetuximab. Kombinácia FOLFOX + cetuximab má podobné DFS a OS, ale vyššiu toxicitu vs samotný FOLFOX v III. štádiu CC. DFS je kratšie pri MKRAS chorobe. Ako ďalej? Princípom klinických štúdií v adjuvantnej liečbe je využiť látky, ktoré sú aktívne v liečbe metastatickej choroby. Posledným liekom prijatým pred rokom 2012 je panitumumab (prijatý v roku 2006). Klinické štúdie v súčasnosti sú zamerané na trvanie liečby - 3 vs 6 mesiacov - predovšetkým pre neurotoxicitu oxaliplatiny. Prehľad klinických štúdií v adjuvantnej liečbe III. štádia CC uvádza tab. 6. Ako uviedol na záver prof. Špánik, lepšie výsledky v klinických štúdiách u pacientov s CC v III. štádiu v adjuvantnej liečbe bude možné dosiahnuť fyzickou aktivitou, stravovacími návykmi, NSA a vitamínom D.

Nové nádeje v liečbe pokročilého melanómu

Prednáška prof. MUDr. Z. Mechla, DrSc. z IHOK a LF MU Brno bola venovaná novým nádejiam v liečbe pokročilého melanómu. Ako uviedol v jej úvode, v chemoterapii metastatického melanómu bol 30 rokov štandardom DTIC s 15 % mierou odpovede (response rate, RR). Kombinácie temozolomidu, BCNU, vinkristínu, vinblastínu, cisplatiny, karboplatiny, paklitaxelu a lomustínu viedli k zvýšeniu miery odpovede na 20 - 40 %, s minimálnym vplyvom na celkové prežívanie (overall survival, OS). Konečné výsledky randomizovanej štúdie EORTC 18032 fázy III (P. M. Patel a spol., 2011) nepreukázali štatisticky významný rozdiel v PFS ani OS pri predĺženej schéme a eskalovanej dávke temozolomidu vs dakarbazínu pri melanóme v klinickom štádiu IV. Farmakologická inhibícia mitogénom aktivovanej proteínkinázy (mitogen-activated protein kinase, MAPK) je hlavným pokrokom liečby metastatického melanómu. Identifikácia mutácie BRAF v roku 2002 a pokroky v nádorovej imunológii otvorili novú kapitolu liečby melanómu. BRAF je komponentom signálnej cesty MAPK, ktorá sprostredkováva rastové signály a vedie k vzniku a progresii nádoru (schéma 4). Mutácie BRAF sú prítomné v 7 % zhubných nádorov, z toho v 60 % melanómov. Pri melanóme je gén BRAF mutovaný u 50 - 70 % pacientov. 74 - 90 % z týchto mutácií tvorí mutácia BRAF V600E, ktorá vzniká zámennou glutamátu za valín na pozícii 600. Mutácia má za následok 138-násobné zvýšenie aktivity BRAF kinázy, čo vedie k výraznej aktivácii signálnej cesty MAPK a nekontrolovanému rastu. Mutácia BRAF V600E je nepriaznivý prognostický faktor. V štúdiu G. Longa a spol. (2010) bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel ($p = 0,002$) v 2-ročnom OS (59 % vs 30 %), 5-ročnom OS (47 % vs 25 %) a mediáne prežívania (46 mesiacov vs 11 mesiacov) medzi pacientmi s divokým typom BRAF a pacientmi s mutovaným BRAF. Uplynulo 7 rokov medzi identifikáciou mutácie BRAF a zhodnotením pri melanóme účinného a špecifického inhibítora BRAF vemurafenibu. Vemurafenib je inhibítor serín-treonínových kináz. Jeho štruktúrny vzorec uvádza obr. Vemurafenib je reverzibilný, kompetitívny inhibítor ATP, vysoko selektívny pre mutovanú kinázu BRAF V600E. Jeho účinnosť je charakterizovaná nejakým stupňom nádorovej regresie u 90 % pacientov a regresiou u 50 až 60 % pacientov. Medián prežívania je 14 až 16 mesiacov (6 - 10). Redukcia rizika úmrtia v porovnaní s DTIC je o 63 %. Trvanie odpovede je iba 6 - 7 mesiacov. K nádorovej regresii dochádza u väčšiny chorých s pokročilým metastatickým melanómom. V štúdiu RG7204 (K. T. Flaherty a spol., 2012), do ktorej bolo zahrnutých 132 pacientov, došlo u 7 pacientov k 100 % zmenšeniu nádoru. Z nich 3 mali potvrdenú kompletnú remisiu (complete remission, CR), 1 pacient mal nepotvrdenú CR a 3 pacienti mali prítomné necieľové lézie. 122 pacientov malo východiskovú a ≥ 1 povýchodiskovú snímku s merateľným ochorením (graf 3). K progresii ochorenia (progressive disease, PD) došlo u 78 pacientov (59,1 %), bez progresie bolo 54 pacientov (40,9 %), medián PFS bol 6,2 mesiaca (5,6 - 6,8 mesiaca) a miera 6-mesačného PFS 0,51 (95 % CI 0,42 - 0,60). Prežívanie bez progresie uvádza graf 4. Nažive bolo 91 (69 %) pacientov, zomrelo 41 (31 %) pacientov a medián OS nebol dosiahnutý. Celkové prežívanie pri metastatickom melanóme uvádza graf 5. Terapiu inhibítorom BRAF u pacientov s pokročilým melanómom s mutáciou BRAF V600E hodnotili štúdie BRIM. Do štúdie BRIM-1 fázy I (K. T. Flaherty a spol., 2010) bolo zahrnutých 32 pacientov. RR bola 81 %. Trvanie odpovede bolo 2 - 18 mesiacov. Do štúdie BRIM-2 fázy II (A. Ribas a spol., 2011) bolo zahrnutých 132 pacientov. RR bola 53 %. Do štúdie fázy BRIM-3 fázy III (F. Suo a spol., 2012) bolo zahrnutých 675 pacientov randomizovaných na vemurafenib vs DTIC. RR bola 57 % vs 8,6 %. Medián PFS bol 6,9 mesiaca pre vemurafenib vs 1,6 mesiaca pre DTIC ($p < 0,001$). Výhoda v PFS zostala po zvážení východiskových charakteristík. Medián OS bol 13,6 mesiaca pre vemurafenib vs 9,7 mesiaca pre DTIC ($p < 0,001$), čo predstavuje pomer rizika (HR) 0,7 v prospech vemurafenibu. OS bol stále vysoko významný, keď bol zahrnutý prechod na vemurafenib. OS nebol

signifikantne zlepšený u pacientov s ochorením v štádiu IIIc, M1a a M1b. ORR bola 57 % (6 % CR) pre vemurafenib vs 9 % pre DTIC. PET snímky na začiatku a na 15. deň po podaní PLX4032 odhalili výrazný pokles počtu metastáz. V kazuistike C. Garbeho a spol. (2012) došlo u pacienta, ktorý mal v apríli 2011 na CT snímke difúzne pečenevé metastázy, v júni 2011 k sčasti miernej a sčasti významnej regresii difúzných pečenevých metastáz a v septembri 2011 k regresii vo veľkosti pečenevých metastáz. Najčastejšie toxicity súvisiace s liečbou vemurafenibom boli raš (u 68 % pacientov), artralgia (u 48 % pacientov), fotosenzitivita (u 42 % pacientov), únava (u 32 % pacientov) a kožný skvamocelulárny karcinóm (keratoakantóm) (u 23 %/7 % pacientov). Najčastejšie toxicity súvisiace s liečbou dabrafenibom boli pyrexia (u 43 % pacientov), raš (u 30 % pacientov) a bolesti hlavy (u 26 % pacientov). Najvyšší výskyt keratoakantómu bol v 8. týždni liečby PLX4032.

Hlavným problémom je však rezistencia. U polovice pacientov liečených inhibítormi BRAF alebo MEK dôjde počas 6 - 7 mesiacov k progresii. Rezistencia na inhibítory BRAF sa vyvíja, pretože je reaktivovaná signálna cesta MAPK cestou aktivácie MEK. Inhibítory BRAF inhibujú signálnu cestu RAF v bunkách exprimujúcich mutantný BRAF, ale súčasne aktivujú signálnu cestu RAF v bunkách exprimujúcich onkogénne alebo aktivované RAS. To je preto, že tieto inhibítory vedú k tvorbe homoa heterodimérov medzi BRAF a blízky proteínom CRAF (schéma 5). Na zabránenie vzniku rezistencie na inhibítory BRAF musí byť kompletne blokovaná signálna cesta MAPK kombináciou inhibítorov BRAF a MEK. Štúdia K. T. Flahertyho a spol. (2012) porovnávala kombináciu inhibítora BRAF dabrafenibu v dávke 150 mg a inhibítora MEK trametinibu v dávke 1 mg alebo 2 mg vs monoterapiu inhibítorom BRAF dabrafenibom v dávke 150 mg u 162 pacientov. Jej odôvodnením bola kombinácia blokady MAPK a inhibítora BRAF. RR bola 76 % v ramene s kombináciou vs 54 % v ramene s monoterapiou a 12-mesačné OS 79 % vs 70 %. Bol pozorovaný menší výskyt kožných karcinómov (7 % vs 19 %). Pravdepodobnosť PFS uvádza graf 6. Ako zhrnul prof. Mechl, vemurafenib je nový štandard liečby metastatického melanómu s mutáciou BRAF V600E. Má rýchly nástup účinku a výrazný účinok u vysokého percenta pacientov s metastatickým melanómom. Trvanie efektu je však obmedzené. Problémom je rezistencia. Tá môže viesť k rozvoju vysoko selektívneho liečebného prístupu s minimálnymi nežiaducimi účinkami. Pokiaľ ide o ďalší vývoj, je treba objasniť mechanizmus primárnej a sekundárnej rezistencie, použiť kombináciu viacerých inhibítorov, látky, ktoré blokujú mechanizmus rezistencie alebo kombináciu s imunoterapiou. Charakteristické znaky melanómu pri imunoterapii sú nasledovné: Imunoterapia melanómu má strop odpovede rádovo 10 - 20 % pacientov. Vyjadrenie odpovedí môže trvať dlhý čas. Akonáhle vznikne odpoveď, má tendenciu byť trvalá a niektorí pacienti sú zjavne vyličení. Klinické znaky asociované so zvýšenými odpoveďami sú:

kožná, tranzitná a uzlinová metastáza; nízka LDH; preexistujúci alebo indukovaný autoimunitný fenomén. V roku 1995 Allison a Krummel navrhli blokádu antigénu 4 cytotoxických T-lymfocytov (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4). V roku 2005 Korman preukázal klinickú účinnosť blokady. Monoklonová protilátka sa viaže na receptor CTLA-4, ktorý je negatívnym regulátorom imunitnej odpovede, a inhibuje jeho aktivitu. Ovplyvňuje tak prirodzenú funkciu imunitného systému. CTLA-4 je exprimovaný na povrchu aktivovaných CD4 a CD8 lymfocytov. Ipilimumab je monoklonová protilátka, ktorá sa viaže na receptor CTLA-4, negatívny regulátor imunitnej odpovede, čím podporuje protinádorovú aktivitu T-lymfocytov (schéma 6). Aktivita ipilimumabu nezávisí od mutačného stavu BRAF. Celkové prežívanie pri ipilimumabe v dávke 3 mg/kg vs alternatívnych terapiách v manažmente predliečených pacientov s neresekovateľným melanómom v štádiu III alebo IV hodnotil systematický prehľad a sieťová metaanalýza P. Dequena a spol. (2012). Bolo do nej zahrnutých 38 štúdií, ktoré porovnávali ipilimumab vs inú systémovú terapiu. OS bolo dlhšie vo väčšine prípadov. 1 rok preživalo

46 % zo 676 pacientov liečených ipilimumabom. 1-ročné, resp. 2-ročné, resp. 3-ročné OS u 502 pacientov liečených ipilimumabom + DTIC vs DTIC bolo 47,3 % vs 36,3 %, resp. 38,5 % vs 16,9 %, resp. 20,8 % vs 12,2 %. Pravdepodobnosť benefitu prežitia u predliečených pacientov s neresekabilným melanómom v štádiu III a IV uvádza graf 7.

Má byť použitý vemurafenib alebo ipilimumab? Zásadné rozdiely medzi vemurafenibom a ipilimumabom sú nasledovné: Vemurafenib je účinný iba u pacientov s mutáciou BRAF. Odpoveď je rýchla, ale časovo limitovaná. Pacienti progredujúci po vemurafenibe asi nezareagujú na ipilimumab. Ipilimumab je možné použiť u každého pacienta, bez ohľadu na mutácie, výsledky sú nižšie ako pre vemurafenib, ale sú trvalejšie. Ipilimumab je indikovaný u pacientov s divokým typom BRAF. Neredukuje schopnosť reagovať pri progresii na vemurafenibe. Teoreticky prichádza do úvahy ich kombinácia. Algoritmus pre liečebnú rozvalu pri metastatickom melanóme uvádza schéma 7. Hlavným problémom sú náklady. Náklady na 4 injekcie ipilimumabu počas 3 mesiacov sú 88 000 eur. Kandidátmi sú všetci pacienti s melanómom. Dostane ho prinajmenšom 80 % z nich. Neexistuje žiadny biomarker. Náklady na 6 mesiacov liečby vemurafenibom u pacientov s mutovaným BRAF sú 56 000 eur. 50 % pacientov nebude progredovať. Cena za ďalšie 3 mesiace liečby u nich bude 81 000 eur. Z nich 50 % pacientov nebude progredovať. Cena za ďalšie 3 mesiace liečby u nich bude 112 000 eur. Pri progresii budú pacienti vhodní pre reindukciu ipilimumabu, takže je treba pripočítať 88 000 eur. Cena kombinácie inhibítorov BRAF a inhibítorov MEK je otázná. Rovnako otázná je cena kombinácie inhibítorov BRAF + inhibítorov MEK + ipilimumabu. Cena kombinácie vemurafenib + ipilimumab je viac ako 170 000 eur až viac ako 200 000 eur. Čo teraz? Veľký dopad v (malých) dobre definovaných populáciách (novo definované ochorenia) bude rozhodovať o procesoch vývoja liečiv. Ekonomické modely molekulárnej medicíny sú neisté, obzvlášť ak nie sme schopní dosiahnuť vyliečenie (vyžaduje zapojenie imunitného systému). V závere svojej prednášky prof. Mechl citoval prof. Eggermonta, ktorý si položil otázku, či môže imunoonkológia poskytnúť skutočne pantumorový prístup k terapii a odpovedal na ňu nasledovne: „Mnohé liečebné prístupy sa zameriavajú na imunitný systém a nie zhubné nádory a nevyžadujú identifikáciu špecifických nádorových antigénov. Existuje dôvod veriť, že budúce prístupy môžu umožniť liečbu mnohých, ak nie všetkých, zhubných nádorov.“