

Aktuality z odborného tisku



Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC

Tsuboi M, Herbst, RS, John T et al.

N Engl J Med 2023; 389(2): 137–147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.

Léčba inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) způsobila revoluci a zásadně změnila jejich prognózu a celkové přežití. Dosud však bylo k dispozici jen minimum dat o účinnosti této terapie u časného NSCLC. Na to se zaměřila studie ADAURA, která hodnotila přínos adjuvantní léčby osimertinibem po předchozí adjuvantní chemoterapii nebo bez ní u pacientů s EGFR mutovaným karcinomem plic stadia IB–IIIA. Již dříve byly prezentované výsledky, které potvrzovaly prodloužení přežití bez progresse onemocnění (disease-free survival – DFS) u pacientů léčených osimertinibem. Čekalo se právě, zda se tyto výsledky promítnou i do prodloužení celkového přežití (overall survival – OS). ADAURA je randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, ve které je léčba osimertinibem/placebem podávána po dobu 3 let. Primárním cílem bylo DFS u stadií II–IIIA, sekundárními cíli byly DFS u stadií IB–IIIA, OS a bezpečnost. Z 682 pacientů, kteří podstoupili randomizaci, 339 dostávalo osimertinib a 343 placebo. Mezi pacienty s onemocněním stadia II–IIIA bylo 5leté celkové přežití 85 % ve skupině s osimertinibem a 73 % ve skupině s placebem (celkový poměr rizika (hazard ratio – HR) úmrtí 0,49; 95,03% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,33–0,73; $p < 0,001$). V celkové populaci (pacienti s onemocněním stadia IB–IIIA) bylo 5leté celkové přežití 88 % ve skupině s osimertinibem a 78 % ve skupině s placebem (HR 0,49; 95,03% CI 0,34–0,70; $p < 0,001$). Přínos osimertinibu byl patrný napříč různými podskupinami (adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, asijská vs. neasijská populace, věk < 65 let vs. starší pacienti). Adjuvantní osimertinib měl bezpečnostní profil konzistentní s profilem primární analýzy. Autoři výsledky uzavírají jako významný přínos osimertinibu pro OS u pacientů s kompletně resekovaným, EGFR-mutovaným NSCLC stadia IB–IIIA. Nedostatkem této studie – a to poměrně zásadním – je, že jen relativně malá část pacientů (43 %) v rameni s placebem se dostala v případě relapsu onemocnění k terapii osimertinibem, což mohlo zkreslit výsledky v neprospěch kontrolního ramene. Nicméně přínos osimertinibu se jeví jako významný a otevírá novou kapitolu precizní cílené onkologické terapie i u pacientů s časným stadiem NSCLC.

Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer

Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al.

N Engl J Med 2023; 388(22): 2058–2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131.



PI3K/AKT signální dráha hraje zásadní roli v patogenezi karcinomu prsu. Již dva léky, která ovlivňují tuto signální dráhu, se dostaly do klinické praxe – mTOR inhibitor everolimus na základě výsledků studie BOLERO-2 a PIK3CA inhibitor alpelisib dle výsledků studie SOLAR-1. Obě studie byly nicméně provedeny v době, kdy se v praxi ještě běžně nepoužívaly CDK4/6 inhibitory a proto může být problematické zasadit indikaci těchto léků do léčebného algoritmu. Capivasertib je perorální nízkomolekulární inhibitor všech tří izoform AKT, který v preklinických a časných klinických studiích prokázal účinnost u karcinomu prsu s hormonální pozitivitou (HR+). Studie CAPItello-291 se proto snažila potvrdit tyto výsledky v rámci studie fáze III u pacientek s HR+ HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, u kterých došlo k relapsu nebo progresi onemocnění během nebo po léčbě inhibitory aromatázy, s nebo bez předchozí terapie CDK4/6 inhibitory. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě capivasertibem nebo placebem v kombinaci s fulvestrantem. Duálním primárním cílem bylo přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) hodnocené jak v celkové populaci, tak mezi pacienty s nádory s alterovanou AKT signální dráhou (PIK3CA, AKT1 nebo PTEN), dále byla hodnocena bezpečnost. Celkem bylo randomizováno 708 pacientů; 289 pacientů (40,8 %) mělo alteraci dráhy AKT a 489 (69,1 %) již dříve užívalo CDK4/6 inhibitor. V celkové populaci byl medián PFS 7,2 měsíce ve skupině capivasertib-fulvestrant ve srovnání s 3,6 měsíci ve skupině placebo-fulvestrant (HR 0,60; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,51–0,71; $p < 0,001$). V populaci s alterovanou dráhou AKT byl medián PFS 7,3 měsíce ve skupině capivasertib-fulvestrant ve srovnání s 3,1 měsíci ve skupině placebo-fulvestrant (HR, 0,50; 95% CI 0,38–0,65; $p < 0,001$). Léčba byla účinná bez ohledu na primární nebo sekundární endokrinní rezistenci nebo předchozí léčbu CDK4/6 inhibitory. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyšší u pacientů užívajících capivasertib-fulvestrant byla vyrážka (12,1 vs. 0,3 % pacientů užívajících placebo-fulvestrant) a průjem (9,3 vs. 0,3 %). Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 13,0 % pacientů užívajících capivasertib a u 2,3 % pacientů užívajících placebo. Kvalita života byla stejná v obou ramenech a čas do deteriorace celkového stavu byl v rameni s capivasertibem 24,9 měsíce vs. 12 měsíců (HR 0,70; 95 % CI 0,53–0,92). V souhrnu se dá říct, že léčba capivasertibem-fulvestrantem vedla k významně delšímu PFS u pacientek s HR+ pokročilým karcinomem prsu, jejichž onemocnění progredovalo během nebo po předchozí léčbě inhibitory aromatázy s inhibitory CDK4/6 nebo bez něj, a to i bez ohledu na alteraci (dle definice této studie) AKT signální dráhy. AKT inhibitor capivasertib se tak řadí k dalším potenciálně účinným cíleným lékům u karcinomu prsu.



Vorarsidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al.

N Engl J Med 2023. Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.

Gliomy jsou nejčastějším primárním maligním mozgovým nádorem u dospělých a jsou kategorizovány Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO) do různých podtypů nádorů a stupňů nádorů podle kombinace histologických a molekulárních znaků. Mutace v genech kódujících metabolické enzymy izocitrátdehydrogenázu 1 (IDH1) nebo 2 (IDH2) jsou přítomny téměř u všech difuzních gliomů 2. stupně u dospělých. Vzhledem k jejich jedinečné molekulární patogenезi jsou gliomy s mutacemi IDH klasifikovány jako odlišné entity v nejnovější aktualizaci klasifikace WHO. Kombinace radioterapie a chemoterapie se i přes potenciální nežádoucí účinky stala standardem v pooperační léčbě pacientů s IDH-mutovanými gliomy 3. stupně a u vysoce rizikových pacientů 2. stupně. K oddálení těchto potenciálních dlouhodobých nežádoucích účinků mnoho pacientů s IDH mutovanými gliomy 2. stupně neabsolvuje okamžitou adjuvantní chemoradioterapii a místo toho jsou sledováni sériovými MRI. Vorarsidenib je perorální duální inhibitor IDH1 a IDH2 s penetrací přes hematoencefalickou bariéru, který prokázal předběžnou protinádorovou aktivitu u pacientů s gliomy bez syčení na MRI. V této studii fáze 3 INDIGO (Investigating vorarsidenib in glioma) byl hodnocen efekt vorarsidenibu vs. placebo na prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a oddálení zahájení další protinádorové léčby u pacientů s reziduálními nebo recidivujícími gliomy 2. stupně s mutací IDH, kteří podstoupili předchozí resekci jako jedinou léčbu a byli považováni za vhodné ke sledování. Celkem bylo zařazeno 331 pacientů, 168 v rameni s vorarsidenibem a 163 s placebem. Střední doba sledování byla 14,2 měsíce. Přežití bez progresu se významně zlepšilo ve skupině s vorarsidenibem ve srovnání se skupinou s placebem (medián PFS byl 27,7 vs. 11,1 měsíce; poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,39 a 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,27–0,56; $p < 0,001$). Doba do další intervence se významně prodloužila ve skupině s vorarsidenibem ve srovnání se skupinou s placebem (HR 0,26; 95% CI 0,15–0,43; $p < 0,001$). Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 22,8 % pacientů, kteří dostávali vorarsidenib a u 13,5 % pacientů s placebem, nejčastěji se jednalo o zvýšení hladiny ALT 3. nebo vyššího stupně (u 9,6 % pacientů s vorarsidenibem) a hladiny AST (4,2 %). V této studii vorarsidenib jednoznačně prodloužil přežití bez progresu a oddálil čas do další intervence u pacientů s IDH-mutovanými gliomy 2. stupně, kteří absolvovali pouze resekční výkon. Jedná se tak o první cílenou terapii u pacientů s gliomy. Jistě budou následovat další studie s tímto preparátem na jiných skupinách pacientů nebo v kombinacích s jinými léky.

Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes

Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu LI, Siadak M et al.

Oncologist 2023. Online ahead of print. doi: 10.1093/oncolo/oyad200.



Zvýšená exprese nebo amplifikace HER2 u pacientů s RAS nemutovaným (wild type – wt) metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) je spojena s rezistencí vůči standardní léčbě monoklonálními protilátkami proti receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR). Toto tvrzení je postaveno na preklinických modelech a klinických datech vycházejících z malých retrospektivních souborů, někdy i s konfliktními výsledky. Cílem tohoto systematického přehledu a metaanalýzy bylo kvantitativně posoudit současné data o prognostickém nebo prediktivním významu amplifikace/overexpresu HER2 na výsledky anti-EGFR terapie u pacientů s RAS wt mCRC. Autoři systematicky prohledali databáze MEDLINE, Embase a Cochrane Library (2001–2021) a identifikoval studie hodnotící přežití bez progresu (progression-free survival – PFS), celkovou míru odpovědi (overall response rate – ORR) a celkové přežití (overall survival – OS) u HER2-pozitivních vs. HER2-negativních pacientů s RAS wt mCRC, kteří dostávali anti-EGFR léčbu a jejichž HER2 status byl znám. V metaanalýzách byly statisticky hodnoceny rozdíly v ORR, PFS a OS a bylo do nich zahrnuto pět vysoce kvalitních retrospektivních kohortových studií představujících celkem 594 pacientů s mCRC. Všichni pacienti dostávali anti-EGFR léčbu, buď jako monoterapii, nebo v kombinaci s chemoterapií. Metaanalýza PFS prokázala 2,84× vyšší riziko úmrtí nebo progresu (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 1,44–5,60) u pacientů s HER2-pozitivním (vs. HER2-negativním) RAS wt mCRC léčených anti-EGFR režimy. Pravděpodobnost odpovědi na léčbu anti-EGFR byla 2× vyšší u HER2-negativních vs. HER2-pozitivních (poměr pravděpodobnosti (odds ratio – OR) 1,96 (95% CI 1,10–3,48)). Rozdíly v OS nebyly statisticky významné. Analýzy citlivosti potvrdily robustnost základních odhadů. I když metaanalýzy mají své omezení a nemohly zahrnout všechny potenciální ovlivňující faktory, dá se říct, že u pacientů s RAS wt mCRC, kteří dostávali anti-EGFR terapii, je overexprese/amplifikace HER2 spojena s horším PFS a ORR a může predikovat horší výsledky léčby. Testování HER2 by proto mělo být součástí běžné klinické praxe a má potenciál ovlivnit rozhodnutí o léčbě s cílem co nejvíc optimalizovat efekt terapie.

Články vybral a komentoval MUDr. Peter Grell, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno