

Aktuality z odborného tisku

Low-dose versus standard-dose olanzapine with triple antiemetic therapy for prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with solid tumours: a single-centre, open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 3 trial

Bajpai J, Kapu V, Rath S et al.

Lancet Oncol 2024; 25(2): 246–254. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00628-9.



Moderní antiemetická terapie výrazně snižuje riziko zvracení i nevolnosti u pacientů léčených emetickou chemoterapií. Běžnou součástí antiemetické terapie je dnes i olanzapin. Olanzapin je účinné antiemetikum, ale při podávání ve standardní dávce (10 mg) vede ke značné ospalosti během dne. Cílem této studie bylo porovnat účinnost nízké dávky olanzapinu oproti standardní dávce u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií. Jednalo se o monocentrickou, otevřenou, non-inferiorní, randomizovanou, kontrolovanou studii fáze III provedenou v centru terciární péče v Indii (Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 13–75 let s výkonnostním stavem ECOG PS 0–2, kteří dostávali kombinaci chemoterapie doxorubicin–cyklofosamid nebo chemoterapii s vysokou dávkou cisplatiny. Pacienti byli randomizováni (1 : 1) do ramene s nízkou dávkou (2,5 mg) perorálního olanzapinu nebo standardní dávkou (10 mg) po dobu 4 dnů spolu s kombinací tří antiemetik (NK-1 inhibitor, setrony, dexamethason). Primárním cílem studie byla úplná kontrola, definovaná jako žádné emetické epizody, žádná záchranná medikace a žádná nebo mírná nevolnost v celé fázi sledování (0–120 hodin). Denní somnolence byla sledovaným bezpečnostním cílem. Non-inferiorita byla stanovena v případě rozdílu < 10 %. Do studie bylo zařazeno a randomizováno 275 pacientů (94 % byly ženy a 91 % mělo nádor prsu). Ve skupině s 2,5 mg olanzapinu mělo úplnou kontrolu v celé fázi 59/132 (45 %) pacientů vs. 59/135 (44 %) pacientům ve skupině s 10 mg olanzapinu (rozdíl –1,0 % (jednostranný 95% CI –100,0 až 9,0); $p = 0,87$). V celé fázi bylo signifikantně méně pacientů ve skupině s 2,5 mg olanzapinu než ve skupině s 10 mg s denní somnolencí jakéhokoliv stupně (86/132 (65 %) vs. 121/135 (90 %); $p < 0,0001$) a závažného stupně v den 1 (6 (5 %) vs. 54 (40 %); $p < 0,0001$). Tato studie potvrzuje, že antiemetická účinnost olanzapinu 2,5 mg není horší než 10 mg a vede ke snížení výskytu denní ospalosti/somnolence u pacientů léčených vysoce emetickou chemoterapií. Olanzapin by měl být standardní součástí antiemetické terapie a v této nízké dávce se jedná o bezpečný lék s výbornou účinností.

Effect of immunotherapy-infusion time of day on survival of patients with advanced cancers: a study-level meta-analysis

Landré T, Karaboué A, Buchwald ZS et al.

ESMO Open 2024; 9(2): 102220. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102220.



Inhibitory imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors – ICI) se staly standardem léčby širokého spektra malignit. Nové důkazy naznačují, že denní doba podávání ICI by mohla ovlivnit výsledky léčby. Bylo prokázáno, že cirkadiální rytmy regulují buněčné funkce na 24hodinové škále. Autonomní molekulární cirkadiální hodiny byly také identifikovány ve většině imunitních buněk, o jejichž funkci je již dlouho známo, že vykazují výrazné cirkadiální rytmy. Prozánětlivé cytokiny (např. interleukin (IL) 1 a tumor nekrotizující faktor α) cirkulují ve vyšších hladinách během klidového období v noci, zatímco protizánětlivé cytokiny (např. IL-4 a IL-10) cirkulují během aktivních období ve dne. Kromě toho uvolňování glukokortikoidů vrcholí na začátku dne a nejnižší úroveň dosahuje během první poloviny noci. Pokud jde o buněčnou imunitu, T lymfocyty (CD8⁺) – hlavní buněčný cíl ICI – jsou vystaveny cirkadiálním změnám s výrazně intenzivnější proliferací během časného odpoledne; cirkulace B lymfocytů v krvi je posílena na konci večera, zatímco cirkulující T a T(CD4) lymfocyty vrcholí uprostřed noci a procesy rozpoznávání a destrukce antigenů převažují velmi brzy ráno. Význam takové cirkadiální orchestrace imunitního systému pro účinnost ICI se začíná objevovat v četných recentních retrospektivních klinických studiích a autoři této studie se snažili zhodnotit tyto data v komplexní metaanalýze. Tato metaanalýza integruje údaje o přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkovém přežití (overall survival – OS) ze studií s definovanou denní dobou podávání ICI. Zahrnovala 13 klinických studií s celkovým počtem 1 663 pacientů (výkonnostní stav ECOG PS 0–1 u 83 % pacientů; poměr muži/ženy 67/33 %, s nemalobuněčným karcinomem plic (47 %), renálním karcinomem (24 %), maligním melanomem (20 %), uroteliálním karcinomem (5 %) nebo karcinomem jícnu (4 %). Většina pacientů dostávala anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 terapii (98 %) a malá část také dostávala anti-CTLA-4 terapii (18 %). Hranice denní doby byly 13:00 nebo 14:00 (tj. medián doby infuze ICI) pro šest studií a 16:00 nebo 16:30 pro sedm studií. Sdružená analýza

prokázala, že pacienti ve skupinách s časným podáním ICI dosáhli delšího OS (HR 0,50; 95% CI 0,42–0,58; $p < 0,00001$) a PFS (HR 0,51; 95% CI 0,42–0,61; $p < 0,00001$) ve srovnání se skupinami s pozdním podáváním ICI. Tato metaanalýza prokazuje poměrně výrazné prodloužení PFS a OS v případech, že terapie ICI je podávána v ranních hodinách ve srovnání s aplikací v pozdních částech dne. Tyto výsledky bude potřeba potvrdit v prospektivních randomizovaných studiích, nicméně se může jednat o způsob, jak jednoduše a bez zvýšení nákladů potenciálně zlepšit výsledky terapie ICI.

Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study

Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS et al.

Lancet Oncol 2024; 25(2): 212–224. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00541-7.



Perioperační chemoterapie režimem FLOT je standardem léčby u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem žaludku a gastroesofageální junkce. I přesto velká část pacientů (cca 60 %) dosáhne relapsu onemocnění. Proto se hledají nové terapeutické přístupy, které by dokázali zlepšit prognózu pacientů s tímto agresivním onemocněním. Jedna z potenciálně efektivních možností je kombinace imunoterapie checkpoint inhibitory se standardní chemoterapií v rámci perioperační léčby. Ve studii KEYNOTE-585 u pacientů s lokálně pokročilým, resekabilním adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageální junkce hodnotili přínos přidání pembrolizumabu ke perioperační chemoterapii. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studii fáze III prováděnou v 143 centrech 24 zemí. Pacienti byli randomizováni (1 : 1) k neoadjuvantnímu pembrolizumabu 200 mg intravenózně nebo placebo plus chemoterapii (doublet na bázi cisplatinu – hlavní kohorta) každé 3 týdny po 3 cykly, po nichž následovala operace, adjuvantní pembrolizumab nebo placebo plus chemoterapie po dobu 3 cyklů a poté adjuvantní pembrolizumab nebo placebo 11 cyklů. Menší kohorta pacientů měla chemoterapii režimem FLOT (kohorta FLOT) každé 2 týdny 4 cykly před a po operaci. Primárními cíli studie byly patologická kompletní odpověď (hodnocena centrálně), přežití bez události (event-free survival – EFS), celkové přežití (overall survival – OS) a bezpečnost hodnocená u všech pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby. Celkem bylo zařazeno 1 254 pacientů, z toho 804 v hlavní kohortě, z nichž 402 bylo v rameni s pembrolizumabem a chemoterapií na bázi cisplatinu a 402 v rameni s placebem. V kohortě FLOT bylo 203 pacientů (100 pacientů ve skupině s pembrolizumabem a 103 s placebem plus FLOT). V hlavní kohortě byl medián sledování 47,7 měsíců. Pembrolizumab dosáhl vyšší počet patologických kompletních odpovědí (12,9 vs. 2,0 %; rozdíl 10,9 %; 95% CI 7,5–14,8; $p < 0,00001$). Medián EFS byl delší v rameni s pembrolizumabem oproti placebo (44,4 vs. 25,3 měsíce; HR 0,81; 95% CI 0,67–0,99; $p = 0,0198$), ale nedosáhl hranici statistické významnosti ($p = 0,0178$). Medián celkového přežití byl 60,7 vs. 58,0 měsíce (HR 0,90; 95% CI 0,73–1,12; $p = 0,174$). Výsledky v kohortě FLOT byly podobné a nebylo dosaženo zlepšení EFS nebo OS. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se vyskytly u 78 % pacientů ve skupině s pembrolizumabem a u 74 % pacientů s placebem (nejčastější byly nevolnost 60 vs. 62 %, anémie 42 vs. 40 % a snížená chuť k jídlu 41 vs. 43 %). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 26 vs. 24 % pacientů. Nežádoucí účinky související s léčbou, které vedly k úmrtí, se vyskytly u čtyř (1 %) pacientů ve skupině s pembrolizumabem a u dvou (< 1 %) pacientů ve skupině s placebem. Neoadjuvantní a adjuvantní pembrolizumab sice oproti placebo zlepšil patologickou kompletní odpověď, to se ale nepromítlo do statisticky významného zlepšení EFS nebo OS. Tato studie je proto negativní a neprokázala přínos pembrolizumabu v perioperační léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu žaludku a gastroesofageální junkce. Pro definitivní zhodnocení přínosu imunoterapie v perioperační léčbě je potřeba vyčkat na výsledky přežití z dalších studií fáze III jako MATTERHORN (FLOT +/- durvalumab) a DANTE (FLOT +/- atezolizumab).

Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial

Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B et al.

Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9(3): 205–217. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00405-3.



Adenokarcinom pankreatu patří k nejagresivnějším nádorům a očekává se, že do roku 2030 se v USA stane druhou nejčastější příčinou úmrtí souvisejících s nádorovým onemocněním. Resekční výkon je jedinou kurativní modalitou, ale pouze 15–20 % pacientů s duktálním adenokarcinomem pankreatu má v době diagnózy resekabilní onemocnění, a i po adekvátní resekci více než 70 % pacientů dosáhne relapsu. Proto se hledají přístupy, které by mohly zlepšit tyto výsledky léčby. Jedním z nich je aplikace neoadjuvantní chemoterapie. Režim FOLFIRINOX prokázal efektivitu u metastatického onemocnění, a i v adjuvantní léčbě. Studie NORPACT-1 hodnotila přínos právě neoadjuvantní chemoterapie (NACT) režimem FOLFIRINOX u pacientů s resekabilním karcinomem pankreatu. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou studii fáze II prováděnou ve 12 nemocnicích v Dánsku, Finsku, Norsku a Švédsku. Pacienti s resekabilním nádorem hlavy pankreatu byli randomizováni (v poměru 3 : 2 před říjnem

2018 a poté 1 : 1) do ramene s NACT režimem FOLFIRINOX nebo do ramene s upfront operací. Pacienti ve skupině s NACT absolvovali čtyři cykly FOLFIRINOXu (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² a fluorouracil 400 mg/m² bolus, poté 2 400 mg/m² během 46 hodin, aplikace každých 14 dní), po kterých následovala operace a adjuvantní chemoterapie. Pacienti ve skupině s chirurgickým zákrokem podstoupili operaci a poté absolvovali adjuvantní chemoterapii. Zpočátku byla adjuvantní chemoterapie gemcitabin plus kapecitabin (čtyři cykly ve skupině s NACT a šest cyklů ve skupině s operací). Následně byla provedena změna protokolu umožňující použití adjuvantně modifikovaného FOLFIRINOXu (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m², leukovorin 400 mg/m² a fluorouracil 2 400 mg/m² po dobu 46 hodin každých 14 dní, 8 cyklů ve skupině s NACT a 12 cyklů ve skupině s operací). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (overall survival – OS) po 18 měsících. Do studie bylo zařazeno 140 pacientů, 77 do ramene s NACT a 63 do ramene s operací. Všichni pacienti byli zahrnuti do ITT analýzy. Pro analýzu podle protokolu bylo 17 (22 %) pacientů vyloučeno z ramene s NACT (deset nedostalo NACT, čtyři neměli duktální adenokarcinom a tři dostali jinou NACT) a osm (13 %) bylo vyloučeno ze skupiny s operací (sedm nemělo adenokarcinom a jeden nepodstoupil chirurgický výkon). Ze 77 pacientů ve skupině s NACT dostalo neoadjuvantní terapii 61 pacientů (79 %). Podíl pacientů žijících v 18. měsíci podle ITT byl 60 % (95% CI 49–71) ve skupině s NACT vs. 73 % (62–84) ve skupině s operačním výkonem ($p = 0,032$) a medián OS podle ITT byl 25,1 vs. 38,5 měsíce (HR 1,52; 95% CI 1,00–2,33; $p = 0,050$). Podíl pacientů žijících po 18 měsících v analýze podle protokolu byl 57 % ve skupině s NACT vs. 70 % ve skupině s operací ($p = 0,14$), a medián OS byl 23,0 vs. 34,4 měsíce (HR 1,46; 95% CI 0,99 –2,17; $p = 0,058$). Nežádoucí účinky 3. a vyššího stupně byly zaznamenány u 58 % ve skupině s NACT a u 40 % ve skupině s operací. Resekci podstoupilo 82 % pacientů s NACT a 89 % v rameni s upfront operací ($p = 0,24$). Adjuvantní chemoterapie byla zahájena u 86 % pacientů po resekci v rameni s NACT a u 90 % v rameni s operací (z toho modifikovaný FOLFIRINOX byl podán u 25 vs. 43 % pacientů). Tato studie fáze II neprokázala přínos neoadjuvantního FOLFIRINOXu u pacientů s resekovatelným duktálním adenokarcinomem hlavy pankreatu. Je nutno zdůraznit, že pouze 61 % pacientů v této studii absolvovalo celou NACT a plný režim FOLFIRINOX je poměrně náročná chemoterapie. Modifikovaný režim je spojen s lepší tolerancí. I přesto jsou výsledky trochu zklamáním a tento postup nelze doporučit jako standard terapie u resekovatelných nádorů pankreatu. Je potřeba pátrat po nových inovativních přístupech s použitím biomarkerů.