

# Aktuality z odborného tisku

## TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy with Biomarker Assessment in Metastatic Triple-negative Breast Cancer

Isakoff SJ, Mayer EL, He L et al.

*J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1902–1909. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660. PMID: 25847936.



### Komentář

V dané studii bylo hodnoceno 86 pacientek s metastatickým TNBC, z nichž polovina obdržela cDPP (75 mg/m<sup>2</sup>) a druhá polovina CBDCA (AUC6), a to nejčastěji v 1. linii léčby (80 %), případně ve 2. linii. Celková odpověď na léčbu dosáhla 25,6 %, lepší výsledky byly s cDDP režimem (RR 32,6 vs. 18,7 %). Cílem práce bylo identifikovat molekulární prediktory odpovědi TNBC na platinové deriváty, přičemž ze všech analyzovaných dosahoval nejlepší diskriminační hodnoty (respondéři vs. non-respondéři) index [HRD-LOH/HRD-LST], identifikující nádory vykazující deficientní proces homologní rekombinantní reparace DNA. Ostatní studované markery (exprese p63 a p73, mutace *PIK3CA*, PAM50 expresní profil) nedokázaly odpověď na platinový derivát predikovat.

## Effect of Low-intensity Physical Activity and Moderate- to High-intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial

van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH et al.

*J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1918–1927. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1081. PMID: 25918291.



### Komentář

Studie se zabývala otázkou, zda fyzická aktivita (a její míra) probíhající paralelně s adjuvantní protinádorovou léčbou ovlivňuje výskyt únavy, kvalitu života a případně i průběh adjuvantní léčby. Celkem 230 pacientek léčených pro karcinom prsu bylo randomizováno do tří ramen studie: Onco-Move, OnTrack a UC (kontrolní skupina). Skupina pacientů v rameni Onco-Move byla 5× týdně po dobu 30 min zatížena normálním „domácím“ cvičením. Skupina OnTrack absolvovala kromě výše popsaných 30 min domácího cvičení navíc 2× týdně 20minutové posilovací cvičení zaměřené na šest velkých svalových skupin a k tomu 30 min aerobního cvičení na úrovni 50–80 % max. zátěže. Poslední skupina byla kontrolní a nebyla zatížena žádným pravidelným či organizovaným cvičením. Cvičení probíhala pod dozorem, byla zahájena při prvním cyklu léčby a ukončena tři týdny po poslední chemoterapii.

Výsledky byly jistě zajímavé. Pacientky pravidelně cvičící (obě skupiny) měly menší pokles sledovaných kardiopulsačních parametrů (obě skupiny  $p \leq 0,001$ ), nižší výskyt nauzey a zvracení (Onco-Move  $p = 0,029$  a OnTrack  $p = 0,031$ ) a bolesti ( $p = 0,031$  a  $p = 0,011$ ) při srovnání s kontrolní skupinou. Vyšší svalová síla a celkově nižší fyzická únava byla zjištěna u pacientek ve skupině OnTrack ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p = 0,002$  a  $p < 0,001$ ). Významně méně pacientek v OnTrack skupině vyžadovalo úpravu dávky chemoterapie (12 vs. 34 % (Onco-Move) vs. 34 % (UC),  $p = 0,002$ ). Na konci chemoterapie bylo v pracovním procesu zapojeno více pacientek pravidelně cvičících ve srovnání s kontrolní skupinou (34 % OnTrack vs. 40 % Onco-Move vs. 15 % UC,  $p = 0,01$ ), a tento trend přetrvával i po dobu dalšího sledování (v šesti měsících po léčbě 83–79 vs. 61 % kontrolní skupina). Na základě uvedených výsledků autoři studie doporučují ženám podstupujícím léčbu pro karcinom prsu provádět pod odborným dohledem kombinované aerobně/anaerobní cvičení střední až vyšší zátěže, pokud jim to zdravotní stav umožňuje, případně alternativně pravidelně domácí cvičení o nižší intenzitě zátěže.

## Efficacy of Prophylactic Low-molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes from the CONKO-004 Trial

Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G et al.

*J Clin Oncol* 2015; 33(18): 2028–2234. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1481. PMID: 25987694.



### Komentář

Randomizovaná studie hodnotila význam enoxaparínu v prevenci hlubokého žilního tromboembolizmu (VTE) u 312 pacientů ambulantně léčených 1. linií systémové protinádorové léčby pro pokročilý/metastatický karcinom pankreatu. Celková kumulativní

incidence symptomatické VTE činila 15,1 % v kontrolní skupině (152 pacientů) a 6,4 % ve skupině s enoxaparinem (HR = 0,40;  $p = 0,01$ ), přičemž výskyt krvácivých příhod se mezi oběma skupinami nelišil (HR = 1,4;  $p = 1,0$ ). Z hlediska profylaxe VTE byl tedy prokázán příznivý efekt podávání LMWH, v daném případě enoxaparinu. Na straně druhé, přestože symptomatická VTE je závažná komplikace nádorového onemocnění a jeho léčby, nebylo prokázáno, že by pacienti na profylaktické dávce enoxaparinu měli delší čas do progresu nebo celkové přežití (HR = 1,06 a 1,01;  $p = 0,64$  a 0,44).

### Paclitaxel Plus Carboplatin versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: the Open-label Randomized Phase III Trial JCOG0505

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al.

*J Clin Oncol* 2015; 33(19): 2129–2235. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. PMID: 25732161.



#### Komentář

Tato randomizovaná klinická studie fáze III byla provedena za účelem srovnání účinnosti, resp. průkazu rovnocennosti, dvou platinových režimů (TP vs. TC) v léčbě rekurentního a/nebo metastatického karcinomu děložního hrdla u pacientek, které dosud neobdržely žádný derivát taxanu a max. 1. linii chemoterapie s platinou. Režim TP (paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> D1/24 hod, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> D2, à 21D) nebo TC (paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> D1/3 hod, CBDCA AUC5/D1, à 21D) obdrželo celkem 253 pacientek. Hazard ratio (HR) pro celkové přežití (OS) bylo 0,994 (90% CI 0,79–1,25; noninferiorita,  $p = 0,032$ ; medián OS 18,3 měsíce pro TP vs. 17,5 měsíce pro TC). U pacientek v rameni TC, které dosud neobdržely režim s cisplatinou (včetně konkomitantního podání) bylo OS kratší (13,0 vs. 23,2 měsíce; HR = 1,571; 95% CI 1,06–2,32). Z hlediska stanovených cílů a u dané populace byl režim TC srovnatelný s režimem TP. Autoři proto doporučují jeho zařazení ke standardním léčebným protokolům, nicméně poukazují i na skutečnost, že cisplatinu stále patří mezi klíčová cytostatika, a to zejména u pacientek nepředléčených platinovými deriváty.

### Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once per Week Compared with Nanoparticle Albumin-bound Nab-paclitaxel Once per Week or Ixabepilone with Bevacizumab as First-line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance)

Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al.

*J Clin Oncol* 2015; 33(21): 2361–2369. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5298. PMID: 26056183.



#### Komentář

Závěrem randomizované klinické studie fáze III, ve které byly v 1. linii léčby, chemoterapií dosud nepředléčených pacientek s pokročilým/metastatickým karcinomem prsu, porovnávány režimy paklitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>, rameno A), nab-paklitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>, rameno B) a ixabepilon (16 mg/m<sup>2</sup>, rameno C), podávané týdně společně s bevacizumabem ve 3–4 po sobě jdoucích aplikacích, bylo, že čas do selhání léčby byl signifikantně kratší v ramenech B a C ve srovnání s ramenem A, a tedy nab-paklitaxel ani ixabepilon nedosáhly lepších výsledků.

### Palbociclib in Hormone-receptor-positive Advanced Breast Cancer

Turner NC, Ro J, André F et al.

*N Engl J Med* 2015; 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. PMID: 26030518.



#### Komentář

Výsledkem randomizované klinické studie fáze III (PALOMA3), ve které byl 521 pacientkám s disseminovaným luminálním/Her-2 negativním karcinomem prsu, které zrelabovaly po předchozí nebo progredovaly na hormonální léčbě, podáván fulvestrant s nebo bez palbociclibu (inhibitor CDK4 a CDK6 cyklin dependentních kináz), byl průkaz efektivity testované látky. Median PFS činil 9,2 vs. 3,8 měsíce ve prospěch kombinace obou látek (HR 0,42;  $p < 0,001$ ). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byla hematologická toxicita s neutropenií G3/4 postihující až 62 % pacientek. Febrilní neutropenie však nebyla častým jevem (0,6 % v obou ramenech).

**Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-small-cell Lung Cancer****Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.***N Engl J Med 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. PMID: 26028407.***Komentář**

Randomizovaná klinická studie fáze III (CheckMate 017) prokázala, že u pacientů s pokročilým skvamózním nemalobuněčným plicním karcinomem předléčených 1. linií paliativní protinádorové léčby, bylo dosaženo lepších výsledků při terapii nivolumabem (anti-PD-1 monoklonální protilátka, 3 mg/kg, à 14D) vs. docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup>, à 3 týdny): medián OS 9,2 vs. 6,0 měsíce, jednoleté přežití 42 vs. 24 %, medián PFS 3,5 vs. 2,8 měsíce, celková odpověď na léčbu 20 vs. 9 %. Vše statisticky signifikantní a bez závislosti na nádorové expresi PD-L1. Rovněž výskyt G3/4 toxicity byl významně nižší v rameni s nivolumabem.

**Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma****Robert C, Schachter J, Long GV et al.***N Engl J Med 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. PMID: 25891173.***Komentář**

Klinická studie KEYNOTE-006 prokázala, že anti-PD-1 cílená monoklonální protilátka prodlužuje čas do progresu a celkové přežití u pacientů s pokročilým maligním melanomem, při nižším výskytu závažné toxicity. Pacienti (834) byli randomizováni do tří ramen: pembrolizumab (10 mg/kg) à 2 nebo à 3 týdny nebo 4 aplikace ipilimumabu (3 mg/kg) à 3 týdny.

Celkové přežití 12 měsíců dosáhlo 74,1, 68,4 a 58,2 % pacientů v jednotlivých výše uvedených ramenech (ve stejném pořadí) ( $p = 0,0005$ ). Celková odpověď na léčbu byla 33,7, 32,9 a 11,9 % ( $p < 0,001$ ). Ve všech ramenech odpověď na léčbu přetrvávala v době mediánu sledování (7,9 měsíce). Výskyt toxicity G3–G5 byl v ramenech s pembrolizumabem (13,3 a 10,1 %) vs. v rameni s ipilimumabem (19,9 %).

**High-dose Chemoradiotherapy and Watchful Waiting for Distal Rectal Cancer: a Prospective Observational Study****Appelt AL, Pløen J, Harling H et al.***Lancet Oncol 2015. pii: S1470–2045(15)00120–5. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5. PMID: 26156652.***Komentář**

Abdominoperineální resekce (APR) je standardem léčby pacientů s níže uloženým (< 6 cm) karcinomem rekta (T2/T3, N0/N1). Autoři provedli prospektivní observační klinickou studii, ve které výše uvedení pacienti indikovaní k APR byli léčeni kurativní (high-dose) radioterapií (30 frakcí: 60 Gy tumor/50 Gy regionální lymfatika + 5 Gy endorektálně brachyradioterapie) aplikovanou konkomitantě s chemoterapií (tegafur-uracil 300 mg/m<sup>2</sup> p.o., denně po šest týdnů), a pakliže dosáhli klinické kompletní remise verifikované negativním výsledkem biopsie, byli bedlivě a pravidelně sledováni bez provedení chirurgické léčby, která následovala v případě recidivy. Z 51 hodnotitelných pacientů (55 zařazeno) dosáhlo 40 bioptificky verifikované klinické kompletní remise a následně bylo sledováno. Medián času pro vznik recidivy byl 23,9 měsíce (15,3–31,0). V 1. roce od ukončení léčby nastala recidiva u 15,5 % sledovaných pacientů.

Nejčastějším akutním nežádoucím účinkem léčby stupně tři byl průjem, pozdní (G3) toxicitou bylo slizniční krvácení z rekta (7 a 6 % v 1. a 2. roce sledování). Zachování funkce sfinkterů (tj. bez výskytu inkontinence) bylo dosaženo u 72 resp. 69 % pacientů (v 1. a 2. roce sledování). Autoři výsledky považují za dostačující k zavedení stanoveného postupu do nabídky možností léčby níže uložených lokalizovaných a lokálně pokročilých tumorů rekta, u kterých bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo klinické kompletní remise.

Články vybral  
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.  
výkonný redaktor