

Zpráva z European Cancer Congress 2015

Studie RADIANT-4 – trojnásobné prodloužení doby do progresu u plicních a gastrointestinálních neuroendokrinních nádorů

Kulhavý J.

Redakce AM Review, Praha

Neuroendokrinní tumory (NET) tvoří heterogenní skupinu relativně vzácných nádorů, které mají původ v neuroendokrinních buňkách nacházejících se v různých místech organismu. Buňky tumoru se vyznačují schopností endokrinní diferenciace spojenou s produkcí biologicky aktivních látek hormonální povahy.

NET mají histogeneticky blízký vztah k rozptýleným endokrinním buňkám difuzního neuroendokrinního systému a k buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, nebo podle dnešních představ spíše k prekursorům těchto buněk.

Klinický obraz NET závisí na lokalizaci primárního tumoru – nejčastější jsou gastrointestinální (asi 61 % všech NET) a plicní (asi 30 % všech NET) –, dále na rozsahu onemocnění a funkčním stavu. Pro tzv. funkční NET je charakteristická přítomnost klinických příznaků (např. karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův syndrom), jež jsou podmíněny produkcí peptidů a aminů nádorovými buňkami do krevního oběhu. Většina NET jsou tzv. nefunkční nádory, které jsou diagnostikovány zpravidla až na základě příznaků způsobených masou primárního tumoru či metastáz (neprůchodnost střev, krvácení, bolest). To je příčinou toho, proč je velká část NET (až 44 % gastrointestinálních a 28 % plicních) identifikována až v pokročilém stadiu s diseminací onemocnění.

„Dosavadní možnosti léčby pokročilých progredujících nefunkčních NET gastrointestinálního traktu nebo plic byly velmi omezené a jejich výsledky neuspokojivé,“ konstatoval ve Vídni prof. James Yao z University of Texas, USA, hlavní řeši-

tel studie RADIANT-4 (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors), která má ambice osud nemocných s NET dlouhodobě změnit. Zkoumanou látkou byl everolimus (Afinitor®, Novartis), známý také pod experimentálním označením RAD001. Jedná se o derivát sirolimu, který působí jako inhibitor mTOR, molekuly, jež hraje důležitou roli v signálních drahách pro dělení buněk a jejich proliferaci (např. PI3K/Akt nebo MAPK).

Everolimus je v současnosti v EU registrován pro léčbu lokálně pokročilého, metastazujícího nebo inoperabilního NET pankreatu a pokročilého renálního karcinomu progredujícího navzdory cílené léčbě inhibitorem vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V kombinaci s exemestanem je registrován i v indikaci léčby pokročilého HER2-pozitivního karcinomu prsu po selhání hormonální terapie.

Prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie RADIANT-4 zahrnuje 302 nemocných s pokročilým, progredujícím, dobře diferencovaným nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním NET.

Účastníci studie byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání buď everolimu 10 mg, nebo placeba. V obou ramenech byla souběžně v kombinaci poskytována nejlepší podpůrná péče podle úvahy

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



Jan Kulhavý

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: jan.kulhavy@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 10. 2015

ošetřujícího lékaře (zahrnující např. analgetika či antidiaroeika), vyloučena naopak byla jakákoli konkomitantní protinádorová léčba včetně SSA, interferonů, ablativních výkonů, radioterapie či chemoterapie. Přestup do otevřeného ramene s everolimem po progresi onemocnění byl povolen až po předem plánované prvotní analýze.

Obě ramena studie ohledně předchozí léčby byla pečlivě vyvážena. Ve skupině s everolimem bylo 53 % již v minulosti léčeno SSA, 26 % chemoterapií a 22 % radioterapií. V rameni s placebem se jednalo ve stejném pořadí o 56, resp. 24, resp. 20 %.

Everolimus prokázal účinnost a nebyla identifikována nová bezpečnostní rizika

Primárním cílem studie RADIANT-4 bylo přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) hodnocené centrálním radiologickým posouzením a potvrzené lokálním hodnocením. Mezi

klíčové sekundární cíle byly zařazeny doba celkového přežití (overall survival – OS), míra dosažených objektivních léčebných odpovědí, míra kontroly onemocnění a také bezpečnost léčby everolimem. „Studie RADIANT-4 dosáhla svého primárního cíle,“ mohl účastníkům kongresu ECC oznámit již jednou citovaný prof. Yao. Everolimus v porovnání s placebem statisticky významně prodloužil dobu PFS – medián podle centrálního radiologického hodnocení činil 11 vs. 3,9 měsíce; $p < 0,00001$. To představuje 52% snížení míry relativního rizika progresse onemocnění v rameni s everolimem (HR 0,48). Hodnocení doby PFS onemocnění samotnými lékaři bylo s centrálním hodnocením kon-

zistentní (14 vs. 5,5 měsíce, HR 0,39; $p < 0,00001$). Účinnost léčby everolimem přitom nezávisela na tom, zda pacienti byli v minulosti předlčeni SSA, nebo ne.

Pokud jde o sekundární cíle, data týkající se toho, jak everolimus ovlivnil dobu OS, nejsou dosud zralá. Nicméně první interim analýza naznačila trend, který aktivní léčbu favorizuje oproti placebu (HR 0,64; $p = 0,037$).

U 64 % pacientů užívajících everolimus bylo zaznamenáno alespoň mírné zmenšení nádoru ve srovnání s 26 % z ramene s placebem.

Nejčastějším důvodem pro předčasné vystoupení ze studie byla progresse onemocnění (37 % v rameni s everolimem a 72 % v rameni s placebem). Pokud jde

o bezpečnost, ve studii RADIANT-4 se neobjevily žádné nové nežádoucí účinky, které by nebyly v souvislosti s podáváním everolimu popsány již dříve. Navíc byly obvykle jen mírné a konvenčně zvládnutelné. Mezi nežádoucími účinky stupně 3 a 4 převládala stomatitida (9 % v rameni s everolimem vs. 0 % s placebem), průjem (7 vs. 2 %) a infekce (7 vs. 0 %).

„Everolimus je první cílenou léčbou prokazující robustní protinádorovou účinnost s přijatelnou snášenlivostí napříč širokým spektrem neuroendokrinních nádorů zahrnujících nádory pankreatu, gastrointestinálního traktu a plic,“ uzavřel svou prezentaci prof. Yao.

Převzato z AM Review 22/2015.









Záštitu nad kolokviem převzaly:
Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR
Ministerstvo zdravotnictví ČR | Česká onkologická společnost ČS JEP



„7. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

27. – 29. leden 2016
Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Předběžný program kolokvia PragueONCO 2016:

Středa 27. 1. 2016

slavnostní zahájení, karcinom pankreatu, Post ASCO GI

Čtvrtek 28. 1. 2016

onkogynekologie, karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom plic

Pátek 29. 1. 2016

melanom, imunoterapie, karcinom prostaty, slavnostní ukončení

V rámci kolokvia bude opět probíhat posterová sekce. Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata. | Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a nelékařských pracovníků a účast na ní ohodnocena kredity.

Registrovat se můžete na adrese www.PragueONCO.cz.



Diamantový partner:



Generální partner:

we make media

Organizátor:
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@wemakemedia.cz / www.PragueONCO.cz