

Aktuality z odborného tisku

Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-institutional Study

Reiss KA, Yu S, Mamtani R et al.

J Clin Oncol 2017; *JCO*2017738245. doi: 10.1200/JCO.2017.73.8245.



Sorafenib je v současné době jediným lékem schváleným k systémové terapii pro pacienty s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Existuje však jen málo údajů o tom, jak může počáteční dávka sorafenibu ovlivnit celkové přežití (overall survival – OS), nežádoucí účinky a celkové náklady na léčbu. Retrospektivně bylo v této analýze zhodnoceno 4 903 pacientů, léčených v období od ledna 2006 do dubna 2015, jimž byl podáván sorafenib pro hepatocelulární karcinom. Primárním cílem studie bylo zhodnocení OS pacientů léčených standardní počáteční dávkou sorafenibu (800 mg/den per os) oproti pacientům, kterým byla předepsána snížená počáteční dávka sorafenibu (< 800 mg/den per os). Celkem bylo hodnoceno 3 094 pacientů se standardní dávkou sorafenibu (63 %) a 1 809 pacientů se sníženou počáteční dávkou sorafenibu (37 %). I když měli pacienti se sníženou počáteční dávkou sorafenibu nižší OS (medián 200 vs. 233 dní; HR 1,10). Po statistickém zpracování nebyl v OS významný rozdíl (HR 0,92; 95% CI 0,83–1,01) s výrazným poklesem pod hranici noninferiority ($p < 0,001$). U pacientů se sníženou počáteční dávkou sorafenibu, byly signifikantně nižší celkové kumulativní náklady na léčbu s menší pravděpodobností přerušení terapie sorafenibem z důvodu nežádoucích účinků (8,7 % vs. 10,8 %; $p = 0,047$). Závěrem autoři uvádí, že zahájení léčby nižšími dávkami sorafenibu bylo spojeno s nižšími náklady na léčbu a nižší pravděpodobností přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků. Snížené dávkování nebylo spojeno s nižším OS v porovnání se standardním dávkováním.

Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer

Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO et al.

J Clin Oncol 2017; *JCO*2017738245. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394.



Molekulární diagnostické vyšetření se stalo nedílnou součástí léčebné strategie u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal carcinoma – mCRC). Rozšířené mutační testy, jako je sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), často identifikují mutace s nejasnými klinickými nebo prognostickými důsledky. Jedním z takových příkladů jsou mutace *BRAF*, které se vyskytují mimo kodon 600 (non-V600 *BRAF*). Autoři této multicentrické retrospektivní kohortové studie provedli analýzu klinických a patologických charakteristik včetně přežití u non-V600 *BRAF* mutací u mCRC. Jednalo se o pacienty, u kterých byly v NGS databázích identifikovány non-V600 *BRAF* mutace ve třech referenčních molekulárně genetických laboratořích. Celkem bylo provedeno testování u 9 643 pacientů s mCRC. Bylo identifikováno 208 pacientů s non-V600 *BRAF* mutacemi, tj. 2,2 % všech testovaných pacientů a 22 % všech identifikovaných mutací *BRAF*. Non-*BRAF* mutace byly častěji nalezeny u mladší nemocných (58 vs. 68 let), méně žen (46 vs. 65 %) a high-grade nádorů (13 vs. 64 %) a méně také u pravostranných primárních nádorů (36 vs. 81 %). Medián celkového přežití byl významně delší u pacientů non-V600 *BRAF* ve srovnání s pacienty s mutací V600 *BRAF* a wt*BRAF* (60,7 vs. 11,4 vs. 43,0 měsíce; $p < 0,001$). V multivariační analýze byly mutace non-V600 *BRAF* nezávisle spojeny s lepším celkovým přežitím (HR 0,18; $p < 0,001$). Non-V600 *BRAF* mutace se tak vyskytují u přibližně 2,2 % pacientů s mCRC a definují klinicky odlišný subtype CRC s dobrou prognózou.

Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial

Brose MS, Worden FP, Newbold KL et al.

J Clin Oncol 2017; *JCO*2017738245. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6472.



Ve studii SELECT lenvatinib významně prodloužil přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) proti placebu u pacientů s radiojód-refrakterním diferencovaným karcinomem štítné žlázy (radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer – RR-DTC). Aktuální předběžná subanalýza zkoumala vliv věku na účinnost a bezpečnost léčby lenvatinibem. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III zahrnovala 392 pacientů s histologicky potvrzeným RR-DTC, kteří byli rozděleni do skupin podle věku (≤ 65 nebo > 65 let) a byli léčeni lenvatinibem 24 mg/den ($n = 261$) nebo placebem ($n = 131$). Medián věku v mladší skupině

byl 56 let, ve starší pak 71 let. Prodloužení PFS bylo ve srovnání s placebem zjištěno jak u mladší tak i starší věkové skupiny s mediánem PFS 20,2 vs. 3,2 měsíce (HR 0,19; 95% CI 0,13–0,27; $p < 0,001$) a 16,7 vs. 3,7 (HR 0,27; 95% CI 0,17–0,43; $p < 0,001$). Celkové přežití bylo delší u starších pacientů léčených lenvatinibem oproti placebo (HR 0,53; 95% CI 0,31–0,91; $p = 0,020$). U mladších pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání se staršími pacienty byla signifikantně lepší celková odpověď (72 vs. 55 %; $p = 0,0038$), delší doba do první redukce dávky (3,7 vs. 1,5 měsíce) a nižší podíl stupně ≥ 3 nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (67 % vs. 89 %; $p < 0,001$). Tato subanalýza tedy prokázala prodloužení PFS léčbou lenvatinibem oproti placebo v obou věkových skupinách, i když u starších pacientů byla pozorována vyšší toxicita. Benefit v celkovém přežití u starších pacientů naznačuje, že léčba lenvatinibem by měla být zvažována v jakémkoli věku nemocných s RR-DTC.

Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-mutated Melanoma

Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.

N Engl J Med 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708539.



Kombinovaná terapie inhibitorem BRAF dabrafenibem a inhibitorem MEK trametinibem zlepšila přežití pacientů s pokročilým melanomem s mutací *BRAF* V600. Cílem této analýzy bylo zjistit, zda adjuvantní podání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem zlepší výsledky u pacientů s resekováným melanomem s mutací *BRAF* V600 stadia III. Celkem bylo ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III hodnoceno 870 pacientů s kompletně resekováným melanomem stadia III s mutacemi *BRAF* V600E nebo V600K, kteří byli léčeni dabrafenibem v dávce 150 mg 2× denně plus trametinibem v dávce 2 mg 1× denně (kombinační léčba, 438 pacientů) nebo dostávali placebo (432 pacientů) po dobu 12 měsíců. Medián sledování byl 2,8 let při odhadované 3leté míře přežití bez relapsu 58 % pro kombinační terapii a 39 % ve skupině s placebem (HR 0,47; 95% CI 0,39–0,58; $p < 0,001$). Tříleté přežití bylo 86 % ve skupině s kombinovanou léčbou a 77 % ve skupině s placebem (HR 0,57; 95% CI 0,42–0,79; $p = 0,0006$). Bezpečnostní profil dabrafenibu a trametinibu byl shodný s profilem pozorovaným u pacientů s metastatickým melanomem. Adjuvantní podávání kombinované léčby dabrafenibem a trametinibem vedlo k významně nižšímu riziku recidivy u pacientů s melanomem stadia III s mutacemi *BRAF* V600E nebo V600K než při adjuvantním užívání placeba a nebylo spojeno s novými nežádoucími účinky léčby.

Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.

N Engl J Med 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.



Nivolumab a ipilimumab patří mezi checkpoint inhibitory, schválené pro léčbu pokročilého maligního melanomu (MM). Ve Spojených státech byl ipilimumab rovněž schválen jako adjuvantní léčba lokálně pokročilého MM. Cílem této studie bylo stanovit účinnost nivolumabu a ipilimumabu jako adjuvantní terapie u pacientů s resekováným pokročilým MM. V této randomizované, dvojité zaslepené studii fáze III bylo hodnoceno 906 pacientů (ve věku ≥ 15 let), kteří absolvovali úplnou resekci MM stadia IIIB, IIIC nebo IV, kteří byli léčeni buď nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny (453 pacientů) nebo ipilimumabem v dávce 10 mg/kg každé 3 týdny čtyřmi dávkami a následně s aplikací každých 12 týdnů (453 pacientů). Nemocní byli léčeni po dobu 1 roku nebo do recidivy onemocnění či toxicity léčby. Při sledování minimálně 18 měsíců byla 12 měsíční doba přežití bez známek recidivy 70,5 % (95% CI 66,1–74,5) u skupiny s nivolumabem a 60,8 % (95% CI 56,0–65,2) ve skupině s ipilimumabem (HR 0,65; 95% CI 0,51–0,83; $p < 0,001$). Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 spojené s léčbou byly hlášeny u 14,4 % pacientů ve skupině léčené nivolumabem a u 45,9 % pacientů ve skupině léčené ipilimumabem. Léčba byla přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 9,7 % a 42,6 % pacientů, resp. dvě úmrtí (0,4 %) související s toxickými účinky terapie byly hlášeny ve skupině léčené ipilimumabem více než 100 dnů po léčbě. Mezi pacienty, kteří podstoupili resekci MM stadia IIIB, IIIC nebo IV vedla adjuvantní léčba nivolumabem k výrazně delšímu přežití bez rekurence s nižším výskytem nežádoucích účinků 3 nebo 4 stupně, než adjuvantní léčba ipilimumabem.

Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al.

N Engl J Med 2017; 376(22): 2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.



Přínos adjuvantní chemoterapie u pacientek, u kterých perzistuje reziduální invazivní karcinom po neoadjuvantní chemoterapii pro HER2 negativní karcinom prsu, zůstává nejasný. V této analýze bylo hodnoceno 910 žen s HER2 negativním invazivním karcinomem prsu po neoadjuvantní chemoterapii obsahujících antracyklin, taxan nebo obojí, které byly pooperačně léčeny buď

kapecitabinem nebo byly pouze sledovány. Přežití bez známek onemocnění (disease free survival – DFS) po 5 letech bylo delší ve skupině léčené kapecitabinem než u kontrolní skupiny (74,1 vs. 67,6 %; 95% CI 0,53–0,92; $p = 0,01$). Celkové přežití (overall survival – OS) po 5 letech bylo u skupiny s kapecitabinem taktéž delší než v kontrolní skupině (89,2 vs. 83,6 %; 95% CI 0,39–0,90; $p = 0,01$). U pacientek s triple-negativním onemocněním byla míra DFS 69,8 % ve skupině s kapecitabinem oproti 56,1 % u kontrolní skupiny (HR 0,58; 95% CI 0,39–0,87) a OS bylo 78,8 % oproti 70,3 % (HR 0,52; 95% CI 0,30–0,90). Hand-foot syndrom byl nejčastější nežádoucí reakcí na kapecitabin s výskytem u 73,4 % pacientů ve skupině léčené kapecitabinem. Po standardní neoadjuvantní chemoterapii obsahující antracyklin, taxan nebo obojí bylo přidání kapecitabinu do adjuvantní léčby bezpečné a účinné při prodloužení DFS a OS u pacientek s HER 2 negativním karcinomem prsu, které měly histologicky ověřen reziduální invazivní karcinom.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

REGISTRACE SPUŠTĚNA

24.–25. 11. 2017

Vienna House Diplomat Prague Hotel
www.crc2017.cz



SGO

SPOLEČNOST
PRO GASTROINTESTINÁLNÍ
ONKOLOGII ČLS JEP

Pořadatel:
Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP

Ve spolupráci s:
Českou gastroenterologickou společností ČLS JEP
Českou chirurgickou společností ČLS JEP
Českou onkologickou společností ČLS JEP
Českou radiologickou společností ČLS JEP
Společností všeobecného lékařství ČLS JEP

Sekretariát kongresu a SGO:
GUARANT International / SGO / NKKK 2017
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: +420 284 001 444, fax.: +420 284 001 448
Web: www.guarant.cz, e-mail: crc2017@guarant.cz