

Aktuality z odborného tisku

Extended Adjuvant Intermittent Letrozole Versus Continuous Letrozole in Postmenopausal Women with Breast Cancer (SOLE): A Multicentre, Open-label, Randomised, Phase 3 Trial

Colleoni M, Luo W, Karlsson P et al.

Lancet Oncol 2018; 19(1): 127–138. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5.



U zvířecích modelů karcinomu prsu může být rezistence k nepřetržitému užívání letrozolu zvrácena jeho intermitentním podáváním. Prodloužené přerušované užívání adjuvantního letrozolu by mohlo zlepšit výsledný efekt léčby karcinomu prsu ve srovnání s kontinuálním užíváním letrozolu u postmenopauzálních žen. Do multicentrické, otevřené, randomizované paralelní studie SOLE fáze III, prováděné ve 22 zemích bylo zařazeno v období 2007–2012 4 884 postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, pozitivními lymfatickými uzlinami, které byly léčeny lokální terapií (operace s radioterapií nebo bez ní) a dokončily 4–6 let adjuvantní endokrinní terapie. Náhodně byly rozděleny 1 : 1 do skupiny buď kontinuálního užívání letrozolu (2,5 mg perorálně po dobu 5 let) nebo intermitentního užívání letrozolu (2,5 mg/den po dobu 9 měsíců, po kterých následuje 3měsíční pauza v letech 1–4 a pak 2,5 mg/den během všech 12 měsíců roku 5). Celkem bylo hodnoceno 4 851 žen – ve skupině intermitentního užívání letrozolu 2 425, s kontinuálním použitím letrozolu 2 426 pacientek. Po mediánu follow-up 60 měsíců bylo přežití bez známek onemocnění 85,8 % (95% CI 84,2–87,2) ve skupině s intermitentním letrozolem ve srovnání s 87,5 % (86,0–88,8) ve skupině s kontinuálním letrozolem (HR 1,08; 95% CI 0,93–1,26; $p = 0,31$). Nežádoucí účinky byly hlášeny podle očekávání a byly podobné mezi oběma skupinami. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly hypertenze (584 (24 %) z 2 417 v intermitentní skupině s letrozolem proti 517 (21 %) z 2 411 u kontinuální skupiny) a artralgie (136 (6 %) vs. 151 (6 %)). Celkem 54 pacientů (24 (1 %) v intermitentní skupině a 30 (1 %) u letrozolové skupiny s nepřetržitým užíváním) prodělalo cerebrovaskulární ischemii, 16 (9 (< 1 %) vs. 7 (< 1 %)) utrpělo hemoragii do CNS a u 40 (19 (1 %) vs. 21 (1 %)) pacientek byla diagnostikována srdeční ischemie. Celkem 23 (< 1 %) z 4 851 pacientek zemřelo během studie (13 (< 1 %) z 2 417 pacientek ve skupině s intermitentním letrozolem a 10 (< 1 %) z 2 411 žen skupiny s kontinuálním podáváním letrozolu). U postmenopauzálních žen s karcinomem prsu a pozitivními hormonálními receptory nezlepšilo intermitentní podávání letrozolu přežití bez onemocnění ve srovnání s jeho kontinuálním užíváním. Alternativní schéma rozšířené adjuvantní endokrinní léčby letrozolem však může být akceptovatelné. Výsledky studie SOLE tak podporují bezpečnost dočasných léčebných přestávek u vybraných pacientů.

Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients with Gleason Score 9–10 Prostate Cancer

Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP et al.

JAMA 2018; 319(9): 896–905. doi: 10.1001/jama.2018.0587.



Optimální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty Gleason skóre 9–10 zatím není známa. Cílem následující studie bylo porovnat klinické výsledky pacientů s karcinomem prostaty Gleason skóre 9–10 po definitivní léčbě, radikální prostatektomií (RP), zevní radioterapií (EBRT) s terapií androgenní deprivací nebo EBRT plus brachyterapie (EBRT + BT) společně s androgenní deprivací. Z celkového počtu 1 809 mužů, 639 absolvovalo RP, 734 nemocných bylo léčeno EBRT a 436 kombinací EBRT + BT. Medián věku byl 61 let, medián follow-up 4,2; 5,1 a 6,3 let, resp. V průběhu následujících 10 let zemřelo 91 pacientů, kteří podstoupili RP, 186 mužů po EBRT a 90 po kombinační terapii EBRT + BT. Pětiletá úmrtnost na karcinom prostaty byla po provedení RP 12 % (95% CI 8–17 %); EBRT 13 % (95% CI 8–19 %) a EBRT + BT 3 % (95% CI 1–5 %). Kombinační léčba EBRT + BT byla spojena s významně nižší mortalitou na karcinom prostaty než RP nebo EBRT. Pětiletá incidence vzdálených metastáz byla u mužů, kteří absolvovali RP 24 % (95% CI 19–30 %); u pacientů po EBRT 24 % (95% CI 20–28 %); a u nemocných po kombinační léčbě EBRT + BT 8 % (95% CI 5–11 %). EBRT + BT tak byl spojen se signifikantně nižším vznikem vzdálených metastáz. U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty Gleason skóre 9–10 byla kombinační léčba EBRT + BT s androgen deprivací spojena se signifikantně lepší mortalitou specifickou pro karcinom prostaty a delším časem do vzniku vzdálených metastáz ve srovnání s EBRT v kombinaci s hormonální léčbou nebo s radikální prostatektomií.

Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myokarditis**Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al.***Lancet* 2018; 391(10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.

Checkpoint inhibitory významně zlepšily klinické výsledky u různých typů zhoubných nádorů a stále více se používají i v kombinaci. Mohou však vést k závažným nežádoucím účinkům. Byly hlášeny případy fulminantních příznaků myokarditidy související s touto imunoterapií. Autoři pátrali v databázích VigiBase, databáze WHO o individuálních případech závažných nežádoucích účinků, a v nich našli 101 případů závažné myokarditidy po léčbě checkpoint inhibitory. Tito nemocní měli medián věku 69 let (rozmezí 20–90 let), převážně se jednalo o pacienty s maligním melanomem a zhoubnými nádory plic. U 3/4 pacientů nebylo hlášeno, že by užívaly souběžně kardiiovaskulární nebo antidiabetické léky. Celkem 58 (57 %) ze 101 pacientů bylo léčeno monoterapií anti-PD-1, zatímco 27 (27 %) dostávalo kombinovanou léčbu anti-PD-1 nebo PD-L1 + anti-CTLA-4. Informace o dávkování byly k dispozici pouze u 59 pacientů, 38 (64 %) z těchto pacientů dostalo pouze jednu nebo dvě dávky před nástupem myokarditidy. Medián nástupu myokarditidy byl 27 dní (rozsah 5–155 dní), u 25 (76 %) případů došlo k projevu kardiální toxicity v prvních 6 týdnech léčby. Navíc se souběžně objevila i těžká imunitní reakce u 42 (42 %) ze 101 pacientů, nejčastěji v podobě myozitidy (n = 25) a myasthenie gravis (n = 11). Ze všech případů závažné myokarditidy došlo k úmrtí u 46 (46 %) ze 101 pacientů. Míra úmrtnosti byla vyšší u kombinace anti-PD-1 nebo PD-L1 + anti-CTLA-4 než v případě monoterapie anti-PD-1 nebo PD-L1 (67 vs. 36 %; p = 0,008). Úmrtí se vyskytla také u 60 % pacientů s myokarditidou související s monoterapií ipilimumabem. Pozoruhodně došlo také k podstatnému nárůstu výskytu hlášených těchto nežádoucích účinků v čase (76 %, n = 77 v roce 2017), které je dáno zvýšeným používáním checkpoint inhibitorů.

Durable Clinical Benefit with Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-high Metastatic Colorectal Cancer**Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al.***J Clin Oncol* 2018; 36(8): 773–779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.

Nivolumab ve studiích prokázal efektivitu u pacientů s dMMR/s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H) metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC); nivolumab a ipilimumab by pak mohly tyto výsledky ještě zlepšit. Ve studii CheckMate-142 byla podávána kombinace nivolumab + ipilimumab, v dávce nivolumab 3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg 1× za 3 týdny (4 aplikace) a následně nivolumabem 3 mg/kg 1× za 2 týdny. Primárním cílem byla celková odpověď na terapii. U 119 pacientů bylo 76 % léčeno ≥ dvěma liniemi předchozí systémové terapie. Při mediánu sledování po 13,4 měsících byla celková odpověď 55 % (95% CI 45,2–63,8) a míra kontroly nemoci ≥ 12 týdnů byla 80 %. Střední doba trvání odpovědi nebyla dosažena. Míry přežití bez progresu byly 76 % (9 měsíců) a 71 % (12 měsíců); celkové přežití za stejnou dobu bylo 87 a 85 %. Nežádoucí příhody související s léčbou stupně 3 a 4 se vyskytly u 32 % pacientů a byly zvládnutelné. Nivolumab a ipilimumab prokázali v této studii vysokou míru odpovědi, přežití bez progresu onemocnění a zvládnutelnou toxicitu. Nepřímá srovnání naznačují, že kombinovaná léčba poskytuje lepší účinnost oproti monoterapii a má příznivý profil přínosu a rizika. Nivolumab + ipilimumab jsou slibné nové možnosti léčby u pacientů s mCRC dMMR/MSI-H.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno