

Aktuality z odborného tisku

Cancer Immunotherapy Efficacy and Patients' Sex: A Systematic Review and Meta-analysis

Conforti F, Pala L, Bagnardi V et al.

Lancet Oncol 2018. pii: S1470-2045(18)30261-4. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.



Navzdory uznávanému dimorfizmu pohlaví, je málo dostupných dat týkajících se odpovědi imunitního systému a účinnosti checkpoint inhibitorů u mužů a žen. V této analýze autoři publikují systematický přehled hodnocení heterogenity efektu těchto inhibitorů mezi jednotlivými pohlavími, který byl získán prohledáváním databází PubMed, MEDLINE, Embase a Scopus do 30. listopadu 2017. Byly analyzovány randomizované kontrolované studie inhibitorů kontrolního bodu (inhibitory PD-1, CTLA-4 nebo obojí), které měly dostupné údaje poměru rizik (hazard ratio – HR) pro úmrtí podle pohlaví pacienta. Současně byla vyhodnocena i abstrakta a prezentace ze všech významných konferencí, vyřazeny byly nerandomizované studie. Primárním cílovým ukazatelem bylo vyhodnocení rozdílu v účinnosti checkpoint inhibitorů mezi muži a ženami. Ze 7 133 studií bylo 20 způsobilých randomizovaných kontrolovaných studií s léky ipilimumab, tremelimumab, nivolumab nebo pembrolizumab, které uváděly celkové přežití (overall survival – OS) podle pohlaví pacienta. Celkově bylo do analýzy zahrnuto 11 351 pacientů s pokročilým nebo metastatickým karcinomem (7 646 (67 %) mužů a 3 705 (33 %) žen). Nejčastějšími typy onemocnění byly melanom (3 632 (32 %)) a nemalobuněčný karcinom plic (non-small-cell lung cancer – NSCLC) (3 482 (31 %)). HR pro souhrnnou celkovou dobu přežití byl 0,75 (95% CI 0,65–0,79) u mužských pacientů léčených checkpoint inhibitory ve srovnání s muži léčenými v kontrolních skupinách. U žen byl HR OS ve srovnání s kontrolními skupinami 0,86 (95% CI 0,79–0,93). Rozdíl v účinnosti mezi muži a ženami léčenými checkpoint inhibitory byl statisticky významný ($p = 0,0019$). Inhibitory kontrolních bodů mohou zlepšit OS u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, jako je melanom a NSCLC, ale zdá se, že velikost přínosu závisí na pohlaví. Analýza zjistila ještě další skutečnost, a to je poměrně malý počet žen zařazených do studií s těmito léky, které tvoří asi 1/3 ze všech zařazených nemocných. Budoucí výzkum by měl vést k většímu zapojení žen do studií a soustředit se na zlepšení účinnosti imunoterapie u žen zkoumáním různých imunoterapeutických přístupů u obou pohlaví.

Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma

Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.

N Engl J Med 2018; 378(19): 1789–1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.



Pembrolizumab prodlužuje přežití bez progresu a celkové přežití u pacientů s pokročilým maligním melanomem. V této dvojité zaslepené studii fáze III byl hodnocen efekt pembrolizumabu jako adjuvantní léčby u pacientů s resekabilním vysoce rizikovým melanomem stadia III. Pacienti s kompletně resekovaným melanomem stadia III byli randomizováni do ramene s podáním 200 mg pembrolizumabu (514 pacientů) nebo placeba (505 pacientů) intravenózně každé 3 týdny celkem 18 dávek (přibližně 1 rok) nebo do progresu či nepřijatelné toxicity. Při mediánu sledování 15 měsíců byl pembrolizumab spojen se signifikantně delším přežíváním bez známek recidivy než placebo (1letá míra přežití bez recidivy 75,4 % (95% CI 71,3–78,9) vs. 61,0 % (95% CI 56,5–65,1; $p < 0,001$). U PD-L1-pozitivních nádorů bylo přežití bez známek recidivy také vyšší ve skupině s pembrolizumabem proti placebu (1letá míra přežití bez recidivy 77,1 % (95% CI 72,7–80,9) ve skupině s pembrolizumabem a 62,6 % (95% CI 57,7–67,0) ($p < 0,001$) ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky stupňů 3–5, byly hlášeny u 14,7 % pacientů ve skupině s pembrolizumabem a u 3,4 % pacientů ve skupině s placebem. U skupiny s pembrolizumabem bylo zaznamenáno jedno úmrtí související s léčbou v důsledku myozitidy. U pacientů s vysoce rizikovým melanomem prokázal pembrolizumab v adjuvantním podání delší přežití bez známek recidivy proti placebu.

Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial

Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG et al.

J Clin Oncol 2018; 36(13): 1275–1283. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0941.



Cílem analýzy bylo zjistit, zda přidání souběžné chemoterapie k pooperační radioterapii zlepšilo lokoregionální kontrolu u pacientů s vysoce rizikovým skvamózním karcinomem hlavy a krku. Do studie byly randomizováni pacienti po kurativním zákroku a následné radioterapii v dávce mezi 60 až 66 Gy (6–6,5 týdne) s nebo bez týdenního podání karboplatiny (AUC 2).

Celkem 310 pacientů bylo léčeno radioterapií z toho pouze radioterapií 157, kombinací s chemoterapií 153 nemocných. Medián sledování byl 60 měsíců. Míra lokoregionálních relapsů ve 2 a 5 letech byla 88 % (95% CI 83–93) a 83 % (95% CI 77–90) pro pacienty s radioterapií a 89 % (95% CI 84–94) a 87 % (95% CI 81–93; HR 0,84; 95% CI 0,46–1,55; $p = 0,58$) u pacientů léčených i chemoterapií. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v čase do progresu a celkovém přežití. Léčba byla dobře tolerována v obou ramenech, bez pozorovaného zvýšení toxicity radioterapie s karboplatinou. Závěrem autoři uvádí, že nebyl pozorován žádný přínos přidáním týdenní karboplatiny k radioterapii u pacientů po chirurgickém výkonu pro vysoce rizikový spinocelulární karcinom hlavy a krku.

Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial

Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al.

J Clin Oncol 2018; 36(11): 1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.



Docetaxel přidáný k androgen deprivaci (androgen deprivation therapy – ADT) významně prodlužuje celkové přežití (overall survival – OS) některých pacientů s metastatickým hormonálně citlivým karcinomem prostaty. V této analýze jsou hodnoceny výsledky studie CHARTED, zaměřené na objem vlastního nádoru. Ve studii bylo analyzováno 790 pacientů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty a randomizováno k léčbě ADT v kombinaci s docetaxelem 75 mg/m² do šesti cyklů nebo k samotnému podání ADT. Primárním cílem studie bylo OS. Průměrná doba OS byla 57,7 měsíce pro rameno chemohormonální terapie oproti 47,2 měsíce pro samotnou ADT (HR 0,72; 95% CI 0,59–0,89; $p = 0,0018$). U pacientů s vysokým objemem onemocnění ($n = 513$) byl medián OS 51,2 měsíce s chemohormonální terapií oproti 34,4 měsíce s ADT samotnou (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,79; $p < 0,001$). U osob s malým objemem onemocnění ($n = 277$) nebyl pozorován žádný přínos v OS (HR 1,04; 95% CI 0,70–1,55; $p = 0,86$). Závěrem lze tedy říci, že klinický přínos chemohormonální léčby při prodloužení OS byl potvrzen u pacientů s velkým objemem onemocnění, u pacientů s malým objemem onemocnění však žádný přínos v OS nebyl zjištěn.

PERSEPHONE: 6 Versus 12 Months (m) of Adjuvant Trastuzumab in Patients (pts) with HER2 Positive (+) Early Breast Cancer (EBC): Randomised Phase 3 Non-inferiority Trial with Definitive 4-year (yr) Disease-free Survival (DFS) Results

Earl HM, Hiller L, Vallier AL et al.

J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl): abstr. 506.



Adjuvantní podání trastuzumabu prokázalo efekt u pacientek s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu, podávání v délce 12 měsíců však bylo empiricky přijato z klíčových registračních studií. Kratší doba podávání by mohla snížit toxicitu a náklady a zároveň poskytnout podobnou účinnost. PERSEPHONE je randomizovaná studie fáze III porovnávající 6- a 12měsíční podání trastuzumabu u pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu testující non-inferioritu 6měsíčního podání, do níž bylo randomizováno 4 089 nemocných v období říjen 2007 až červenec 2015. ER pozitivních bylo 69 % pacientek, chemoterapií na bázi antracyklinů bylo léčeno 41 %, kombinací léčby antracyklin a taxan 49 %, 10 % pacientek dostávalo chemoterapii na bázi taxanů, adjuvantní chemoterapii absolvovalo celkem 85 % nemocných a sekvenční trastuzumab 54 %. Při mediánu sledování 4,9 roku bylo zaznamenáno 319 (8 %) úmrtí a 500 (12 %) recidiv. Při 4letém DFS ve výši 89 % (95% CI 88–91) byl v obou ramenech limit non-inferiority poměru rizika (hazard ratio – HR) nastaven na 1,29. Výpočet HR byl 1,05 (95% CI 0,88–1,25, 95. percentil = 1,22) demonstrující non-inferioritu (HR $< 1,29$) 6měsíčního podání trastuzumabu ($p = 0,01$). Počet srdečních příhod byl snížen při 6měsíčním podávání (4 vs. 8 % při 12měsíční aplikaci; $p < 0,0001$). Studie PERSEPHONE prokázala, že 6 měsíců podání trastuzumabu je non-inferiorní vůči 12měsíční aplikaci. Tyto výsledky tak podporují možnost snížení standardního trvání léčby adjuvantním trastuzumabem na dobu 6 měsíců.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

**Původní práce
Přehled
Kazuistika**

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2018.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise *Klinická onkologie* 1/2019.

Nejlepší práce v každé kategorii bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu *Klinická onkologie* <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise *Klinická onkologie*?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica čechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis *Klinická onkologie* patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner

