

Aktuality z odborného tisku

Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial

Yang H, Liu H, Chen Y et al.

J Clin Oncol 2018; 36(27): 2796–2803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.



Efektivita neoadjuvantní chemoradioterapie (NCRT) s následnou chirurgickou léčbou lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu jícnu (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) byla hodnocena ve studii NEOCRTEC5010, v níž bylo srovnáváno přežití (overall survival – OS) a bezpečnost NCRT plus chirurgie s chirurgickým výkonem samotným u pacientů s lokálně pokročilým ESCC. V období od června 2007 do prosince 2014 bylo randomizováno celkem 451 pacientů s potenciálně resekabilním ESCC, kteří měli stadium T1-4N1M0/T4N0M0, nemocní byli rozděleni do ramene s NCRT plus chirurgie (skupina CRT; n = 224) a do ramene se samotnou chirurgickou léčbou (skupina S; n = 227). Ve skupině CRT pacienti dostávali intravenózně vinorelbin 25 mg/m² v den 1 a 8 a cisplatinu 75 mg/m² v den 1 nebo 25 mg/m² ve dnech 1–4 každé 3 týdny po dobu dvou cyklů s celkově souběžnou dávkou ozáření 40,0 Gy podávanou ve 20 frakcích po 5 dnech týdně. V obou skupinách pacienti podstoupili ezofagektomii. Patologická kompletní odpověď byla zaznamenána u 43,2 % pacientů ze skupiny CRT. Ve srovnání se skupinou S měla skupina CRT vyšší míru resekce R0 (98,4 vs. 91,2 %; p = 0,002), lepší medián OS (100,1 měsíce / 66,5 měsíce, HR 0,71; 95% CI 0,53–0,96; p = 0,025) a medián prodloužení OS bez známek onemocnění (100,1 měsíce / 41,7 měsíce, HR 0,58; 95% CI 0,43–0,78; p < 0,001). Leukopenie (48,9 %) a neutropenie (45,7 %) byly nejčastějším stupněm 3 nebo 4 nežádoucích účinků (NÚ) během chemoradioterapie. Výskyt pooperačních komplikací byl mezi skupinami podobný, s výjimkou arytmií (skupina CRT 13 % vs. skupina S 4,0 %, p = 0,001). Léčebná mortalita byla vyšší ve skupině CRT 2,2 vs. 0,4 % ve skupině S (p = 0,212). Výsledky ukazují, že neoadjuvantní chemoradioterapie společně s chirurgickým zákrokem zlepšuje OS v porovnání s pouze chirurgickou léčbou u pacientů s lokálně pokročilým ESCC, s přijatelnými a zvládnutelnými NÚ.

Association Between Inflammatory Biomarker C-Reactive Protein and Radiotherapy-Induced Early Adverse Skin Reactions in a Multiracial/Ethnic Breast Cancer Population

Hu JJ, Urbanic JJ, Case LD et al.

J Clin Oncol 2018; 36(24): 2473–2482. doi: 10.1200/JCO.2017.77.1790.



Tato studie zkoumala význam zánětlivého biomarkeru C-reaktivní protein s vysokou citlivostí (high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP) v radioterapii (RT) indukované časné i kožní toxicitě u pacientek s karcinomem prsu (breast cancer – BC). V letech 2011–2013 bylo v této analýze zařazeno 1 000 pacientek s BC, které podstoupily RT, u nichž byly hodnoceny plazmatické hladiny hsCRP před a po RT. U 42 a 15 % pacientů byla RT-indukovaná toxicita označena jako stupeň 3 a 4 kožní toxicity. Hladiny hsCRP se významně lišily podle rasy a tělesné hmotnosti. Při multivariační analýze byla kožní toxicita stupně 4 signifikantně spojena s obezitou (OR 2,17; 95% CI 1,41–3,34), hladinami post-RT hsCRP $\geq 4,11$ mg/l (OR 1,61; 95% CI 1,07–2,44) a kombinací obou faktorů (OR 3,65; 95% CI 2,18–6,14). Medián hladiny post-RT hsCRP (OR 1,93; 95% CI 1,03–3,63) a jeho změny (OR 2,80; 95% CI 1,42–5,54) byl signifikantně spojen s toxicitou stupně 4 i u neobézních pacientek. Tato velká prospektivní studie je prvním průkazem významu hsCRP jako zánětlivého biomarkeru při RT-indukované toxicitě kůže pacientek s BC. Neobézní pacientky s významnějšími změnami v hladinách hsCRP při RT mají významně zvýšené riziko kožní toxicity stupně 4.

Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study

Pottegård A, Kristensen KB, Ernst MT et al.

BMJ 2018; 362: k3851. doi: 10.1136/bmj.k3851.



Hodnocení kancerogenity N-nitrosodimethylaminu (NDMA) jako kontaminantu antihypertenziva valsartanu se v celostátní dánské kohortové studii účastnilo 5 150 pacientů. Tito nemocní ve věku 40 let a starší, dosud bez anamnézy zhoubného nádoru, užívali valsartan k 1. lednu 2012 nebo zahájili jeho užívání od 1. ledna 2012 do 30. června 2017. Cílem analýzy bylo zhodnotit souvislost mezi expozicí NDMA a vznikem zhoubných nádorů s výjimkou nemelanomových malignit kůže. Medián sledování byl 4,6 roku. Celkem 3 625 účast-

níků kohorty bylo 7 344 osobolet neexponováno pro NDMA a 3 450 účastníků mělo expozici NDMA 11 920 osobolet. U 104 neexponovaných pacientů a 198 exponovaných účastníků byl poměr rizika pro všechny zhoubné nádory 1,09 (95% CI 0,85–1,41). U jednotlivých malignit byl pozorován nárůst rizika u kolorektálního karcinomu (HR 1,46; 95% CI 0,79–2,73) a u karcinomu dělohy (1,81; 0,55–5,90). Výsledky nevedly k výraznému zvýšení celkového krátkodobého rizika vzniku malignity u uživatelů valsartanu kontaminovaného NDMA. Nicméně přetrvává nejistota u jednotlivých zhoubných nádorů a je potřebné delší sledování pro posouzení dlouhodobého rizika.

Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results

Dantal J, Morelon E, Rostaing L et al.

J Clin Oncol 2018; 36(25): 2612–2620. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6691.



Nemocní po transplantaci ledvin, u kterých se ve zvýšené míře vyskytují kožní spinocelulární karcinomy, jsou vystaveni vysokému riziku vzniku dalších mnohočetných kožních tumorů. Zdá se, že sirolimus snižuje výskyt sekundárních malignit kůže, ale žádná studie se zatím nezaměřila na delší sledování, které by přesáhlo 2 roky. Ve studii TUMORAPA, která hodnotila efekt imunosupresivní terapie založené na sirolimu v porovnání s imunosupresí na základě inhibitoru kalcineurinu, bylo prodlouženo sledování zahrnutých pacientů. Nemocní po transplantaci ledvin, kteří dostávali inhibitor kalcineurinu a měli alespoň jeden kožní karcinom ze skvamózních buněk, byli randomizováni k podávání sirolimu jako náhražky inhibitoru kalcineurinu (n = 64) nebo k pokračování dosavadní léčby (n = 56). Přežití bez výskytu kožního skvamózního karcinomu bylo významně delší ve skupině se sirolimem než ve skupině inhibitoru kalcineurinu (p = 0,007). Ve skupině se sirolimem byl počet pacientů s novým nádorovým onemocněním kůže významně nižší ve srovnání se skupinou léčenou inhibitorem kalcineurinu: 22 oproti 59 % u karcinomu ze skvamózních buněk (p < 0,001), 34 oproti 66 % u jiných typů nádorů kůže (p < 0,001) a 20 oproti 37,5 % u bazocelulárních karcinomů (p < 0,05). Funkce transplantátu a přežití štěpu byly podobné v obou skupinách. Ve skupině sirolimu se průměrný počet závažných nežádoucích účinků u jednoho pacienta snížil z 1,16 během prvních 2 let na 0,83 mezi 2. až 5. rokem. U pacientů po transplantaci ledvin s předchozím záchytem spinocelulárních karcinomů kůže byl protinádorový účinek změny inhibitorů kalcineurinu na sirolimus pozorován po dobu 5 let a tolerance sirolimu byla uspokojivá.

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis

Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al.

JAMA Oncol 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.



Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) jsou aktuálně základem léčby řady zhoubných nádorů. Ačkoli vzácně, mohou se v průběhu této terapie vyskytnout fatální nežádoucí účinky (NÚ). V této analýze autoři retrospektivně vyhledávali ve farmakovigilanční databázi Světové zdravotnické organizace (WHO) (Vigilyze), zahrnující více než 16 000 000 NÚ, a v záznamech ze 7 velkých akademických center. Dále byla provedena metaanalýza publikovaných výsledků léčby PD-1/PD-L1 inhibitory a inhibitory CTLA-4 z akademických lékařských center, globálních farmakovigilančních údajů WHO a všech zveřejněných klinických studií pacientů léčených ICI. Hodnoceny byly anti-CTLA-4 (ipilimumab nebo tremelimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) nebo anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) protilátky. V mezinárodním měřítku bylo od roku 2009 do ledna 2018 ve Vigilyze hlášeno 613 úmrtí. Důvod úmrtí se mezi jednotlivými režimy značně lišil: u celkem 193 úmrtí při léčbě anti-CTLA-4 byla většina z důvodu kolitidy (135 případů; 70 %), zatímco úmrtí související s anti-PD-1/PD-L1 byly častěji z důvodu pneumonitidy (333 případů; 35 %), hepatitidy (115 případů; 22 %) a neurotoxických účinků (50 případů; 15 %). Kombinace PD-1/CTLA-4 vedla k úmrtí nejčastěji z důvodu kolitidy (32 případů; 37 %) a myokarditidy (22 případů; 25 %). Závažné toxické účinky se obvykle objevily v počáteční fázi po zahájení léčby kombinovanou terapií, monoterapií anti-PD-1 a ipilimumabem (medián 14,5; 40 a 40 dnů). Myokarditida měla nejvyšší míru úmrtnosti (52 případů (39,7 %) ze 131 hlášených případů), zatímco u endokrinních příhod a kolitidy bylo hlášeno pouze 2–5 % úmrtí. Retrospektivní přezkoumání 3 545 pacientů léčených ICI ze 7 akademických center odhalilo 0,6 % úmrtnosti nejčastěji z důvodu srdeční a neurologické toxicity (43 %). Medián času od nástupu příznaku k úmrtí byl 32 dní. Metaanalýza 112 studií zahrnující 19 217 pacientů prokázala úmrtnost související s toxicitou v 0,36 % (anti-PD-1); 0,38 % (anti-PD-L1); 1,08 % (anti-CTLA-4) a 1,23 % (kombinace PD-1/PD-L1 plus CTLA-4). I když se jedná o malé procento případů, je potřeba na tyto fatální komplikace myslet a včas zahájit jejich terapii.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno