

Aktuality z odborného tisku

Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.

N Engl J Med 2018; 379(1): 54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.



Kabozantinib inhibuje tyrozinkinázy receptorů vaskulárních endoteliálních růstových faktorů 1, 2 a 3, MET a AXL, které se podílejí na progresi hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) a na vývoji rezistence na sorafenib, standardní počáteční léčbu pokročilého onemocnění. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III hodnotila léčbu kabozantinibem ve srovnání s placebem u dříve léčených pacientů s pokročilým HCC. Celkem 707 pacientů bylo náhodně rozděleno v poměru 2 : 1 k léčbě kabozantinibem (60 mg/1× denně) nebo placebem. Zařazení byli nemocní v předchozím léčení sorafenibem, kteří měli progresi onemocnění po alespoň jedné systémové léčbě HCC. Bylo prokázáno signifikantně delší celkové přežití (overall survival – OS) při léčbě kabozantinibem než u placeba. Průměrné OS bylo 10,2 měsíce s kabozantinibem a 8,0 měsíce s placebem (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; p = 0,005). Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) onemocnění byl u pacientů léčených kabozantinibem 5,2 měsíce a 1,9 měsíce u placeba (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52; p < 0,001); objektivní odpověď byla 4 vs. < 1 % (p = 0,009). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 68 % pacientů ve skupině léčené kabozantinibem a 36 % ve skupině s placebem. Nejčastěji se objevily palmo-plantární erytrodyzestezie, hypertenze, únava a průjem. U pacientů s dříve léčeným pokročilým HCC vedla léčba s kabozantinibem k delšímu OS a PFS než při podávání placeba.

Updated Results of the BEACON CRC Safety Lead-In: Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab for BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.

J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 688.



Mutace *BRAFV600E* se vyskytuje u 10–15 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (colorectal carcinoma – CRC) a znamená špatnou prognózu tohoto onemocnění. BEACON CRC je tříramenná studie fáze III s terapeutickou trojkombinací inhibitorem BRAF encorafenibem (ENCO) + MEK inhibitorem binimetinibem (BINI) a anti EGFR protilátkou cetuximabem (CETUX) v porovnání s podáním ENCO + CETUX vs. kontrolní rameno (irinotekan/FOLFIRI + CETUX) u nemocných s *BRAFV600E* metastatickým CRC v 2. nebo 3. linii léčby. Nemocní byli léčeni terapií ve složení ENCO 300 mg 1× denně + BINI 45 mg 2× denně + CETUX standardní týdenní dávka. Mezi 30 pacienty měl jeden nemocný mutaci *BRAFnonV600E* a nebyl zahrnut do analýz účinnosti. Medián doby sledování byl 18,2 měsíce. Objektivní odpověď a medián přežití bez progresu zůstávají nezměněny dle předchozích výsledků (celková četnost odpovědí 48 %; 95% CI 29,4–67,5; přežití bez progresu 8,0 měsíce; 95% CI 5,6–9,3 měsíce). Medián celkového přežití byl 15,3 měsíce (95% CI 9,6 měsíce – nebylo dosaženo). Nejčastější stupeň toxicity 3–4 byla únava, anémie, elevace kreatinfosfokinázy, aspartát-aminotransferáza a infekce močových cest. Závěrem autoři uvádí, že v této studii došlo k prodloužení mediánu přežití bez progresu a nyní i mediánu celkového přežití oproti historickým datům pro aktuální standardní možnosti péče.

CCTG CO.26 trial: a Phase II Randomized Study of Durvalumab Plus Tremelimumab and Best Supportive Care Versus BSC Alone in Patients with Advanced Refractory Colorectal Carcinoma

Chen E, Jonker DJ, Kennecke HF et al.

J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 481.



Durvalumab (D) je humánní monoklonální protilátka, která inhibuje vazbu PD-L1 na jeho receptor. Tremelimumab (T) je pak monoklonální protilátka namířená proti proteinu 4 cytotoxického T lymfocyty (CTLA-4). Cílení na PD-L1 a CTLA-4 může mít synergickou aktivitu protinádorového působení. Tato studie hodnotila, zda kombinace PD-L1 a CTLA-4 inhibice vede ke zlepšení přežití nemocných oproti nejlepší podpůrné péči (best supportive care – BSC) u refrakterního kolorektálního karcinomu (colorectal carcinoma – CRC). Pacienti s pokročilým CRC byli náhodně rozděleni 2 : 1 do ramene kombinace D + T a do ramene s BSC, poté co selhaly všechny standardní režimy obsahující fluoropyrimidin, irinotekan a oxaliplatinu (a inhibitor EGFR v případě *RASwt*). Byla

akceptována i předchozí terapie anti-VEGF nebo TAS-102. Studiová léčba sestávala z podání durvalumabu v dávce 1 500 mg den 1 každých 28 dní a tremelimumabu v dávce 75 mg den 1, čtyři cykly. V období 2016–2017 bylo randomizováno 179 nemocných, nebyl zařazen žádný pacient se známým defektem mismatch repair. Medián sledování byl 15,2 měsíce, medián celkového přežití byl 6,6 měsíce pro D + T a 4,1 měsíce pro BSC ($p = 0,07$; HR 0,72; 90% CI 0,54–0,97). Přežití bez progresse bylo 1,8 měsíce a 1,9 měsíce resp. (HR 1,01; 90% CI 0,76–1,34; $p = 0,97$). Míra kontroly nemoci byla 22,7 % u kombinace D + T a 6,6 % u BSC ($p = 0,006$). Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly nejčastější v podobě bolestí břicha, únavy, lymfocytózy a eozinofilie v rameni D + T. Prodloužení celkového přežití v rameni D + T s dobrou tolerancí léčby ukazuje, že kombinace PD-L1 a CTLA-4 inhibice prodlužuje přežití u nemocných s pokročilým refrakterním CRC.

Does a Longer Waiting Period after Neoadjuvant Radiochemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer? Three-Year Follow-Up Results of the GRECCAR-6 Randomized Multicenter Trial

Lefevre JH, Mineur L, Cachanado M et al.

J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 483.



Existují kontroverzní údaje o vlivu delší čekací doby mezi radiochemoterapií a resekci rekta pro karcinom na míru úplné patologické odpovědi (pathological complete response – pCR) (pCR = ypT0N0). Vliv na onkologickou prognózu je také neznámý. Ve studii GRECCAR6 – multicentrická, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná studie fáze III – byli nemocní stadia cT3/T4 nebo s TxN+ tumory dle magnetické rezonance a/nebo endosonografie, kteří dostávali radiochemoterapii (45–50 Gy s intravenózním 5-fluoracilem nebo kapecitabinem), randomizováni do čekací doby 7 nebo 11 týdnů do operace rekta. V období 2012–2015 bylo zařazeno celkem 265 pacientů z 24 center. Celkem 253 nemocných podstoupilo resekci rekta. Míra pCR byla 17 % (43/253), 3leté celkové přežití (overall survival – OS) bylo 89 %. Tříleté přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) bylo 67,7 %. Skupina randomizace neměla žádný vliv na OS ($p = 0,9486$) a DFS ($p = 0,8672$), vzdálenou ($p = 0,8589$) ani lokální ($p = 0,5780$) recidivu. Pacienti s pCR měli vynikající prognózu s OS 94,5 vs. 87,9 % ve 3 letech ($p = 0,232$) a DFS 89,6 vs. 63,4 % ($p = 0,0025$). Čekání delší o 4 týdny po radiochemoterapii do operace nemá žádný vliv na onkologické výsledky léčby T3/T4 karcinomu rekta.

Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: a Randomized, Controlled Study – XELAVIRI (AIO KRK0110)

Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al.

J Clin Oncol 2019; 37(1): 22–32. doi: 10.1200/JCO.18.00052.



Studie XELAVIRI zkoumala optimální léčbu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Byla testována noninferiorita iniciální léčby fluoropyrimidin + bevacizumab s následným přidáním irinotekanu po první progresi (rameno A) vs. kombinace fluoropyrimidin + irinotecan + bevacizumab (rameno B) v randomizované kontrolované studii fáze III v poměru 1 : 1. Celkem bylo hodnoceno 421 pacientů (rameno A, $n = 212$; rameno B, $n = 209$). Medián věku byl 71 a 69 let. Pacienti s nádory RAS/BRAFwt profitovali z iniciálně kombinované chemoterapie (HR 0,61; 90% CI 0,46–0,82; $p = 0,005$), zatímco pacienti s RAS mutovanými tumory (HR 1,09; 90% CI 0,81–1,46; $p = 0,58$) neprofitovali. Noninferiorita sekvenční eskalační terapie ve srovnání s počáteční kombinovanou chemoterapií nebyla prokázána (HR 0,86; 90% CI 0,73–1,02). Stav RAS se zdá být v této strategii důležitý, neboť efekt léčby pacientů s iniciálně kombinovanou terapií byl zřetelně lepší u nádorů RAS/BRAFwt, zatímco sekvenční eskalace chemoterapie poskytuje srovnatelné výsledky u pacientů i s mutovaným typem RAS.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno