

Aktuality z odborného tisku

Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer – the Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial

Rosenthal SA, Hu C, Sartor O et al.

J Clin Oncol 2019; 37(14): 1159–1168. doi: 10.1200/JCO.18.02158.



Radioterapie (RT) a dlouhodobá androgenní suprese (AS) jsou v současné době standardní terapie pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty. V této analýze autoři předpokládali, že chemoterapie docetaxelem (CT) může zlepšit celkové přežití (overall survival – OS) a klinické výsledky u těchto nemocných. Do této multicentrické randomizované studie NRG Oncology RTOG 0521 bylo v letech 2005–2009 zařazeno 612 pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty. Pacienti byli náhodně rozděleni do ramene se standardním dlouhodobým podáváním androgenní supresivní terapie v kombinaci s RT s adjuvantní chemoterapií s docetaxelem nebo bez ní. Celkem bylo hodnoceno 563 nemocných. Medián prostatického specifického antigenu byl 15,1 mg/ml; 53 % pacientů mělo Gleasonovo skóre 9–10; 27 % cT3–cT4. Medián sledování byl 5,7 let. Léčba byla dobře tolerována v obou ramenech. Čtyřleté OS bylo 89 % (95% CI 84–92) pro AS + RT a 93% (95% CI 90–96) pro AS + RT + CT (HR 0,69; 90% CI 0,49–0,97; $p = 0,034$). V rameni AS + RT bylo 59 úmrtí a v rameni AS + RT + CT bylo 43 úmrtí, v rameni AS + RT + CT bylo pozorováno méně úmrtí v důsledku karcinomu prostaty oproti AS + RT (23 vs. 16 úmrtí). Vznik vzdálených metastáz v 6 letech byl 14 % pro AS + RT a 9,1 % pro AS + RT + CT (HR 0,60; 95% CI 0,37–0,99; $p = 0,044$). Přežití bez onemocnění v 6 letech bylo 55 % pro AS + RT a 65 % pro AS + RT + CT (HR 0,76; 95% CI 0,58–0,99; $p = 0,043$). Závěrem autoři uvádí, že u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty zlepšilo přidání chemoterapie s docetaxelem OS z 89 na 93 % v následujících 4 letech a současně došlo ke zlepšení přežití bez známek onemocnění a snížení incidence vzdálených metastáz. Tato studie naznačuje, že docetaxel může být možností, o které lze diskutovat u vybraných mužů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty.

Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery Depending on the Presence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes – a Long-Term Follow-Up of the SweBCG91RT Randomized Trial

Kovács A, Stenmark Tullberg A, Werner Rönnerman E et al.

J Clin Oncol 2019; 37(14): 1179–1187. doi: 10.1200/JCO.18.02157.



Dosud nebyl zkoumán efekt radioterapie (RT) ve vztahu k přítomnosti lymfocytů infiltrujících tumor (TILs). Cílem této analýzy bylo zhodnotit asociaci TILs společně s pooperační RT s recidivou ipsilaterálního karcinomu prsu (ipsilateral breast tumor recurrence – IBTR). V této studii nazvané SweBCT91RT bylo 1 178 pacientek s karcinomem prsu ve stadiu I a II náhodně randomizováno do ramene s konzervativním operačním výkonem na prsu a pooperační RT nebo pouze k operaci prsu, medián sledování byl 15,2 let. Bloky nádorů byly získány od 1 003 nemocných. Celkem byla tumorózní infiltrace lymfocyty hodnocena u 936 pacientů; 670 (71 %) z nich mělo TILs < 10 %. RT (HR 0,42; 95% CI 0,29–0,61; $p < 0,001$), velká přítomnost TILs (HR 0,61; 95% CI 0,39–0,96; $p = 0,033$) grade tumoru (3 vs. 1; HR 2,17; 95% CI 1,08–4,34; $p = 0,029$) a věk (≥ 50 vs. < 50 let; HR 0,55; 95% CI 0,38–0,80; $p = 0,002$) byly prediktivními faktory pro IBTR. RT byla významně přínosná ve skupině s nízkým TILs (HR 0,37; 95% CI 0,24–0,58; $p < 0,001$), ale ne ve skupině s vysokým TILs (HR 0,58; 95% CI 0,28–1,19; $p = 0,138$). Test interakce mezi RT a TILs nebyl statisticky významný ($p = 0,317$). Tato studie ukazuje, že vysoké hodnoty TILs v primárním nádoru nezávisle snižují riziko IBTR. Tato zjištění dále naznačují, že pacienti s karcinomem prsu s nízkým TILs mohou mít větší prospěch z RT, pokud jde o riziko vzniku ipsilaterálního karcinomu prsu.

Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma – Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial

Lebbé C, Meyer N, Mortier L et al.

J Clin Oncol 2019; 37(11): 867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.



Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (NIVO1 + IPI3) je obecně akceptovaná a schválená kombinace pro léčbu 1. linie pacientů s pokročilým melanomem v několika zemích. V této analýze fáze IIIb/IV (CheckMate 511), bylo testováno podávání nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (NIVO3 + IPI1) vs. NIVO1 + IPI3. Celkem 360 pacientů s nepředléčeným neresekovatelným

melanomem stadia III nebo IV bylo náhodně rozděleno 1 : 1 do ramene s NIVO3 + IPI1 nebo s NIVO1 + IPI3 s aplikací 1× za 3 týdny čtyři dávky. Po 6 týdnech byli všichni pacienti léčeni NIVO 480 mg 1× za 4 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při minimální délce sledování 12 měsíců byla incidence nežádoucích účinků stupně 3–5 léčby 34 % s NIVO3 + IPI1 vs. 48 % s NIVO1 + IPI3 ($p = 0,006$). V deskriptivní analýze byla míra objektivní odpovědi 45,6 % ve skupině NIVO3 + IPI1 a 50,6 % ve skupině NIVO1 + IPI3, s kompletní regresí u 15,0 a 13,5 % pacientů. Medián přežití bez progresu byl 9,9 měsíce ve skupině s NIVO3 + IPI1 a 8,9 měsíce ve skupině s NIVO1 + IPI3. Medián celkového přežití nebyl v žádné skupině dosažen. Studie CheckMate 511 prokázala nižší výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 u ramene s NIVO3 + IPI1 oproti NIVO1 + IPI3. Deskriptivní analýzy pak ukázaly, že mezi skupinami nebyly žádné významné rozdíly v účinnosti, avšak delší sledování umožní lepší posouzení efektivity.

Diagnostic Accuracy of Whole-Body MRI vs. Standard Imaging Pathways for Metastatic Disease in Newly Diagnosed Colorectal Cancer – the Prospective Streamline C Trial

Taylor SA, Mallett S, Beare S et al.

Lancet Gastroenterol Hepatol 2019. pii: S2468–1253(19)30056–1. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30056-1.



Magnetická rezonance celého těla (whole body magnetic resonance imaging – WB-MRI) by mohla být alternativou k multimodálnímu stagingu kolorektálního karcinomu, ale jeho diagnostická přesnost, dopad na délku stagingu, počet potřebných testů, náklady a vliv na rozhodnutí o léčbě nejsou známy. Cílem studie Streamline C bylo prospektivně porovnat diagnostickou přesnost a účinnost stagingových cest založených na WB-MRI se standardními cestami u pacientů s kolorektálním karcinomem. Studie byla prospektivní, multicentrická, provedená v 16 nemocnicích v Anglii. Způsobilí pacienti byli starší 18 let s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem. Tito nemocní podstoupili WB-MRI, jehož výsledek byl zadržen, dokud nebyl dokončen standardní vyšetřovací proces a nebylo provedeno první rozhodnutí o léčbě. Multidisciplinární tým zaznamenal své rozhodnutí o léčbě založené na standardních vyšetřováních, poté na WB-MRI stagingu (WB-MRI plus další vytvořené testy) a nakonec na všech testech. Primárním výsledkem byl rozdíl v citlivosti u metastáz mezi standardním a WB-MRI stagingem. V letech 2013–2016 byl proveden screening 1 020 pacientů. Celkem 370 pacientů bylo zahrnuto do studie, 299 z nich studii dokončilo; 68 (23 %) mělo průkaz metastáz na základě základních vyšetřovacích metod. Citlivost postupu byla 67 % (95% CI 56–78) pro WB-MRI a 63 % (51–74) pro standardní testy, rozdíl v citlivosti 4 % (–5–13, $p = 0,51$). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky související se zobrazovacími metodami. Specifičnost se nelišila mezi WB-MRI (95 % [95% CI 92–97]) a standardními postupy (93% [90–96], $p = 0,48$). Shoda s konečným rozhodnutím o léčbě multidisciplinárního týmu byla 96 % pro WB-MRI a 95 % pro standardní postup. Čas do dokončení stagingu byl kratší pro WB-MRI (medián, 8 dnů [IQR 6–9]) než pro standard (13 dnů [11–15]); 5denní (3–7) rozdíl. WB-MRI vyžadovalo méně testů (medián, jeden [95% CI 1–1]) než standardní vyšetření (dvě [2–2]). Průměrné náklady na staging u pacienta byly £ 216 (95% CI 211–221) pro WB-MRI a £ 285 (260–310) pro standardní způsob stagingu. WB-MRI staging má podobnou přesnost jako standardní postupy, snižuje však počet potřebných testů, dobu stagingu a náklady na vyšetření.

Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al.

N Engl J Med 2019; 380(20): 1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.



Mutace PIK3CA se vyskytují přibližně u 40 % pacientů se SR pozitivním, HER negativním karcinomem prsu. V randomizované studii fáze III byl porovnáván specifický inhibitor PI3Ka alpelisib (v dávce 300 mg denně) plus fulvestrant (v dávce 500 mg v den 15 a každých 28 dní) s placebem plus fulvestrantem u pacientek se SR pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, které dříve podstoupily endokrinní terapii. Nemocné byly zařazeny do dvou kohort na základě stavu mutace PIK3CA v nádorové tkáni. Celkem bylo randomizováno 572 žen, z toho 341 pacientů s potvrzenými mutacemi PIK3CA v nádorové tkáni. V kohortě pacientů s mutovanou PIK3CA bylo přežití bez progresu při mediánu sledování 20 měsíců 11,0 měsíce (95% CI 7,5–14,5) ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem ve srovnání se skupinou léčenou placebo-fulvestrant 5,7 měsíce (95% CI 3,7–7,4) (HR pro progresi nebo smrt 0,65; 95% CI 0,50–0,85; $p < 0,001$). Celková odpověď u všech pacientek v kohortě bez mutace PIK3CA byla vyšší u alpelisib-fulvestrantu než u placebo-fulvestrantu (26,6 vs. 12,8 %). V celkové populaci byly nejčastějšími nežádoucími příhodami stupně 3 nebo 4 hyperglykémie (36,6 % ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem vs. 0,7 % ve skupině s placebem-fulvestrantem) a vyrážka (9,9 vs. 0,3 %). Průjem stupně 3 se vyskytl u 6,7 % pacientů ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem vs. 0,3 % pacientů ve skupině s placebem fulvestrantem. Léčba kombinací alpelisib-fulvestrant prodloužila dobu přežití bez progresu u pacientek s PIK3CA mutovaným, SR pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, které dříve podstoupily endokrinní terapii.

Články vybrala a komentovala MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno