

Aktuality z odborného tisku

Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial

Muss HB, Polley MC, Berry DA et al.

J Clin Oncol 2019; 37(26): 2338–2348. doi: 10.1200/JCO.19.00647.



Starší ženy s karcinomem prsu zůstávají většinou v klinických studiích nedostatečně zastoupeny. Studie Cancer and Leukemia Group B 49907 se zaměřila na ženy ve věku 65 a více let. V tomto textu byly zveřejněny aktualizované údaje srovnání podání standardní adjuvantní chemoterapie vs. kapecitabinu s mediánem sledování 11,4 roku. Ženy ve věku 65 a více let s časným karcinomem prsu byly náhodně zařazeny buď do standardní adjuvantní chemoterapie (dle výběru lékaře režim CMF [cyklofosfamid/methotrexát/5-fluorouracil], nebo AC [doxorubicin, cyklofosfamid]) nebo k podání kapecitabinu. Bylo hodnoceno 633 pacientek. Po 10 letech sledování byla u pacientek léčených standardní chemoterapií vs. kapecitabinem míra přežití bez známek relapsu (relaps-free survival – RFS) 56 vs. 50 % (HR 0,80; $p = 0,03$); míra přežití specifická pro karcinom prsu byla 88, resp. 82 % (HR 0,62; $p = 0,03$); a celková míra přežití byla 62, resp. 56 % (HR 0,84; $p = 0,16$). Při delším sledování tak zůstává standardní chemoterapie lepší než kapecitabin, a to zvláště u pacientek s negativními hormonálními receptory (HR 0,66; $p = 0,02$). RFS zůstává výrazně delší u pacientek léčených standardní chemoterapií.

Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs. Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: a Phase 2 Randomized Clinical Trial

Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al.

JAMA Oncol 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.



K dispozici je jen málo studií informujících o významu udržovacích strategií po režimech indukční léčby založených na anti-EGFR terapii. Tato otevřená randomizovaná studie fáze II hodnotila nemocné s neresekovatelným metastatickým kolorektálním adenokarcinomem wtRAS, kteří nebyli dříve léčeni pro metastatické onemocnění. Indukční terapie sestávala z panitumumabu plus FOLFOX-4 (panitumumab 6 mg/kg, oxaliplatin 85 mg/m² v den 1, leucovorin 200 mg/m² a fluorouracil bolus 400 mg/m², následovaný 600 mg/m² nepřetržitou 24hod infúzí ve dnech 1 a 2, každé 2 týdny). Pacienti byli randomizováni (1 : 1) do terapie panitumumabem plus FOLFOX-4 po dobu osmi cyklů s následnou udržovací terapií panitumumabem plus fluorouracil-leukovorinem (rameno A) nebo samotným panitumumabem (rameno B) až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Celkově bylo do ramene A ($n = 117$) nebo ramene B ($n = 112$) náhodně zařazeno 229 pacientů (153 mužů [66,8 %]; medián věku 64 let) při mediánu sledování 18 měsíců. Desetiměsíční přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) bylo 59,9 % (95% CI 51,5–69,8) v rameni A vs. 49,0 % (95% CI 40,5–59,4) v rameni B (HR 1,51; 95% CI 1,11–2,07; $p = 0,01$). Během udržovací léčby byl v rameni A vyšší výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou stupně 3 nebo vyšší (36 [42,4 %] vs. 16 [20,3 %]) a nežádoucích účinků souvisejících s panitumumabem (27 [31,8 %] vs. 13 [16,4 %]) ve srovnání s ramenem B. U pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem wtRAS měla udržovací léčba monoterapií panitumumabem horší PFS ve srovnání s kombinací panitumumab plus fluorouracil-leukovorin, kde však byly zaznamenány horší nežádoucí účinky léčby.

Effect of Metformin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma: a Phase 2 Randomized Clinical Trial

Arrieta O, Barrón F, Padilla MS et al.

JAMA Oncol 2019; e192553. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2553.



Metformin-hydrochlorid se nově objevuje jako protinádorové léčivo. Předklinické a retrospektivní studie ukázaly, že zlepšuje léčebné výsledky u celé řady novotvarů, vč. karcinomu plic. Zejména se objevují informace týkající se synergického spojení mezi metforminem a inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKI). Tato otevřená randomizovaná studie fáze II zahrnuje pacienty s histologicky potvrzeným plicním adenokarcinomem stadia IIIB–IV s aktivující mutací EGFR. Tito pacienti

byli náhodně přiděleni do ramene, ve kterém dostávali EGFR-TKI (erlotinib hydrochlorid, afatinib dimaleát nebo gefitinib ve standardní dávce) plus hydrochlorid metformin (500 mg 2× denně) nebo EGFR-TKI samotný. Celkem bylo zařazeno 139 pacientů (medián věku 59,4 roku; 65,5 % žen) a náhodně přiřazeno k podávání pouze EGFR-TKI (n = 70) nebo EGFR-TKI plus metformin (n = 69). Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) byl významně delší ve skupině EGFR-TKI plus metformin (13,1; 95% CI 9,8–16,3 měsíce) ve srovnání se skupinou EGFR-TKI (9,9; 95% CI 7,5–12,2 měsíce) (HR 0,60; 95% CI 0,40–0,94; p = 0,03). Medián celkového přežití byl také významně delší u pacientů léčených kombinovanou terapií (31,7; 95% CI 20,5–42,8 vs. 17,5; 95% CI 11,4–23,7 měsíce; p = 0,02). Jedná se o první studii, která prospektivně prokazuje, že přidání metforminu ke standardní terapii EGFR-TKI u pacientů s pokročilým plicním adenokarcinomem signifikantně zvyšuje PFS.

Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs. 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: the ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial

Yoshino T, Yamanaka T, Oki E et al.

JAMA Oncol 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2572.



Chemoterapie na bázi oxaliplatinu je spojena s periferní senzoryckou neuropatií (PSN). V rámci sledování dopadu chemoterapie s oxaliplatinou na senzoryckou funkci byla provedena otevřená multicentrická randomizovaná klinická studie fáze III, jíž se účastnilo 1 313 asijských pacientů s karcinomem tlustého střeva stadia III. Studie zkoumala noninferioritu podání po dobu 3 vs. 6 měsíců adjuvantní chemoterapie na bázi oxaliplatinu. Od 1. srpna 2012 do 30. června 2014 byli účastníci randomizováni do dvou léčebných skupin: s fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (mFOLFOX6) nebo kapecitabinem plus oxaliplatinou (CAPOX). Ze 1 291 léčených pacientů (650 v 3měsíční větvi a 641 v 6měsíční větvi) bylo 969 (75 %) na chemoterapii CAPOX. Míra rizika (HR) pro přežití bez nemoci ve 3měsíční skupině byla ve srovnání se 6měsíčním ramenem 0,95 (95% CI 0,76–1,20). Poměry rizik byly 1,07 (95% CI 0,71–1,60) a 0,90 (95% CI 0,68–1,20) pro léčiva mFOLFOX6 a CAPOX a 0,81 (95% CI 0,53–1,24) a 1,07 (95% CI 0,81–1,40) u pacientů s nízkorizikovým onemocněním (klasifikace TNM ve stadiích T1–3 a N1) a vysoce rizikovým onemocněním (stadia T4 nebo N2). Míra jakéhokoli stupně PSN trvajícího 3 roky ve 3měsíčních vs. 6měsíčních léčebných ramenech byla 9,7 vs. 24,3 % (p < 0,001). Incidence PSN trvající 3 roky byla významně nižší u pacientů léčených CAPOX než u pacientů léčených mFOLFOX6 v 3 měsících (7,9 vs. 15,7 %; p = 0,04) i 6 měsících (21,0 vs. 34,1 %; p = 0,02). Incidence dlouhotrvající senzorycké neuropatie byla významně nižší po dobu podávání 3 měsíců než po 6 měsících léčby a výrazně nižší při léčbě lékem CAPOX než s mFOLFOX6. Protože zkrácené trvání léčby neohrozilo výsledky, může být nejvhodnější možností léčby 3měsíční léčba CAPOX, zejména u pacientů s nízkorizikovým onemocněním.

Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs. Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: a Randomized Clinical Trial

He M, Li Q, Zou R et al.

JAMA Oncol 2019; 5(7): 953–960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.



Sorafenib je v současnosti standardní terapií 1. linie u pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Do této randomizované otevřené klinické studie bylo zařazeno 247 nemocných s hepatocelulárním karcinomem s infiltrací portální žíly. Byli zařazeni jednak do ramene sorafenib plus arteriální hepatální infuze s obsahem oxaliplatinu, fluorouracil, leukovorin (HAIC) nebo sorafenib samotný. Pacienti léčení monoterapií sorafenibem dostávali tento lék v dávce 400 mg 2× denně (skupina sorafenib) nebo 400 mg sorafenibu 2× denně plus HAIC (skupina SoraHAIC) (oxaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m², fluorouracil bolus 400 mg/m² v den 1 a infuze fluorouracilu 2 400 mg/m² po dobu 46 hod, každé 3 týdny). U 247 pacientů (medián věku 49 let; 223 mužů a 24 žen), randomizovaných 1 : 1, byl medián celkového přežití 13,37 měsíce (95% CI 10,27–16,46) ve skupině SoraHAIC vs. 7,13 měsíce (95% CI 6,28–7,98) ve skupině sorafenibu (HR 0,35; 95% CI 0,26–0,48; p < 0,001). Skupina SoraHAIC vykázala vyšší míru odezvy než skupina sorafenibu (51 [40,8 %] vs. 3 [2,46 %]; p < 0,001) a delší medián přežití bez progresu (7,03 [95% CI 6,05–8,02] vs. 2,6 [95% CI 2,15–3,05] měsíce; p < 0,001). Nežádoucí účinky stupně 3/4, které byly ve skupině SoraHAIC častější než ve skupině se sorafenibem, zahrnovaly neutropenii (12 [9,68 %] vs. 3 [2,48 %]), trombocytopenii (16 [12,9 %] vs. 6 [4,96 %]), a zvracení (8 [6,45 %] vs. 1 [0,83 %]). Sorafenib plus HAIC FOLFOX zlepšili celkové přežití a měli přijatelné toxické účinky ve srovnání s terapií pouze sorafenibem u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a invazí portální žíly.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno