

Aktuality z odborného tisku

Capecitabine versus active monitoring in stable or responding metastatic colorectal cancer after 16 weeks of first-line therapy: results of the randomized FOCUS4-N trial

Adams RA, Fisher DJ, Graham J et al.

J Clin Oncol 2021; 39(33): 3693–3704. doi: 10.1200/JCO.21.01436.



I přes důkazy vyplývající z randomizovaných studií, které podporují možné přerušování léčby u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) není těchto tzv. chemoterapeutických prázdnin běžně využíváno, a to ani navzdory zlepšení kvality života bez dopadu na celkové přežití (overall survival – OS). Studie FOCUS4-N si dala za cíl prozkoumat dopad perorální udržovací terapie u pacientů, kteří reagují na terapii první volby. V období březen 2014 až březen 2020 bylo náhodně rozděleno 254 pacientů (127 do ramene s kapecitabinem a 127 do ramene aktivního sledování). Analýza přinesla silné důkazy dopadu na přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) (HR 0,40; 95% CI 0,21–0,75; $p < 0,0001$), ale nedošlo k žádnému významnému zlepšení OS (HR 0,93; 95% CI 0,69–1,27; $p = 0,66$). Lze tedy říci, že navzdory silným důkazům o kontrole onemocnění udržovací terapií zůstává OS nedotčeno a FOCUS4-N je další analýzou podporující zavedení přestávek v léčbě jako bezpečné alternativy pro pacienty, kteří vstupují do deeskalace léčby po 16 týdnech indukční terapie mCRC. Pokud je po zvážení výhod a nevýhod po konzultaci s konkrétním pacientem zvolena udržovací terapie, lze použít kapecitabin bez bevacizumabu k prodloužení PFS v intervalu po dubletové nebo tripletové terapii.

Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: long-term report from NRG oncology/RTOG 9804

McCormick B, Winter KA, Woodward W et al.

J Clin Oncol 2021; 39(32): 3574–3582. doi: 10.1200/JCO.21.01083.



Zdá se, že studie NRG/RTOG 9804 byla jedinou randomizovanou studií posuzující vliv ozáření celého prsu (radiční terapie – RT) vs. sledování u žen s duktálním karcinomem *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS) s nízkým rizikem po lumpektomii. Vhodné pacientky podstoupily lumpektomii pro DCIS, s velikostí nádoru $\leq 2,5$ cm, s resekčními okraji ≥ 3 mm a nízkým nebo středním grade. Pacientky byly náhodně zařazeny do ramene s RT nebo sledování. Použití tamoxifenu bylo volitelné. Od roku 1999 do roku 2006 bylo náhodně rozděleno celkem 636 žen, medián věku byl 58 let a průměrná velikost DCIS byla 0,60 cm. Při mediánu sledování 13,9 let byla 15letá kumulativní incidence ipsilaterální recidivy 7,1 % (95% CI 4,0–11,5) s RT vs. 15,1 % (95% CI 10,8–20,2) při sledování ($p = 0,0007$; HR 0,36; 95% CI 0,20–0,66); a pro invazivní lokální recidivu byla 5,4 % (95% CI 2,7–9,5) u RT vs. 9,5 % (95% CI 6,0–13,9) při sledování ($p = 0,027$; HR 0,44; 95% CI 0,21–0,91). Se snížením rizika ipsilaterální recidivy byla při multivariační analýze spojena pouze RT a užívání tamoxifenu. RT významně snížila ipsilaterální recidivu DCIS s dobrým rizikem s efektem trvajícím po 15 letech. Tyto výsledky nejsou absolutní indikací pro RT, ale spíše by měly být informací sdílenou mezi lékařem a pacientem při rozhodování o další strategii v dlouhodobém horizontu po operačním zákroku.

Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE)

Johnston SR, Harbeck N, Hegg R et al.

J Clin Oncol 2020; 38(34): 3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.



Až u 30 % pacientek s hormonálně pozitivním, HER2– časným karcinomem prsu (early breast cancer – EBC) se může objevit vzdálená recidiva. Abemaciclib je perorální, kontinuálně dávkovaný inhibitor CDK4/6 schválený pro HR+, HER2– pokročilý karcinom prsu. V této otevřené studii fáze III, která zahrnovala pacienty s HR+, HER2–, vysoce rizikovým EBC, kteří podstoupili operaci a dle indikace radioterapii a/nebo adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapii byl hodnocen dopad přidání abemaciclibu k standardní hormonální terapii v adjuvantní indikaci. Do studie byly zahrnuty pacientky s ≥ 4 pozitivními uzlinami nebo 1–3 uzlinami a nádorem buď velikosti ≥ 5 cm a histologického stupně 3 nebo nádory s Ki-67 ≥ 20 %, a byly náhodně přiřazeny (1 : 1) do ramene standardní péče adjuvantní endokrinní terapií (ET) s abemaciclibem (150 mg 2× denně po dobu 2 let) nebo bez ní. Při předběžné analýze účinnosti prokázala kombinace abemaciclib plus ET lepší přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease

free survival – IDFS) oproti samotné hormonální terapii ($p = 0,01$; HR 0,75; 95% CI 0,60–0,93), s délkou 2letého IDFS 92,2 vs. 88,7 %. Údaje o bezpečnosti byly v souladu se známým bezpečnostním profilem abemaciklibu. Abemaciklib v kombinaci s ET je prvním inhibitorem CDK4/6, který prokázal signifikantní zlepšení IDFS u pacientů s HR+, HER2–, uzlinově pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy.

Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial

Zhu AX, Mcarulla T, Javle MM et al.

JAMA Oncol 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.



U přibližně 20 % pacientů s cholangiocelulárním karcinomem se setkáváme s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1). ClarIDHy byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III, provedena v období od 20. února 2017 do 31. května 2020 ve 49 nemocnicích v 6 zemích u pacientů ve věku ≥ 18 let s cholangiocarcinomem s mutací IDH1, jejichž onemocnění po předchozí léčbě progredovalo. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě ivosidenibem 500 mg 1× denně nebo k podávání placeba. Přechod z placeba na ivosidenib byl povolen, pokud u pacientů došlo k progresi onemocnění. Celkově bylo zařazeno 187 pacientů (medián věku 62 let; rozmezí 33–83 let), a sice 126 do ramene s ivosidenibem a 61 do ramene s placebem. Po progresi bylo 43 pacientů zařazeno do ramene s ivosidenibem. Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 10,3 měsíce (95% CI 7,8–12,4 měsíce) při podání ivosidenibu a 7,5 měsíce (95% CI 4,8–11,1 měsíce) u placeba (HR 0,79; 95% CI – 0,56–1,12; $p = 0,09$). Po úpravě na crossover byl medián OS s placebem 5,1 měsíce (95% CI 3,8–7,6 měsíce; HR 0,49; 95% CI 0,34–0,70; $p < 0,001$). Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně ≥ 3 byl v obou skupinách ascites. Nebyla zaznamenána žádná úmrtí související s léčbou. Tato randomizovaná klinická studie prokázala dobrou toleranci ivosidenibu a jednoznačný přínos OS oproti placebu.

Association of antineoplastic therapy with decreased SARS-CoV-2 infection rates in patients with cancer

Foote MB, White JR, Jee J et al.

JAMA Oncol 2021; 7(11): 1686–1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3585.



V rámci zkoumání epidemie COVID byl hodnocen dopad antineoplastické léčby na onkologicky nemocné ve vztahu k infekci SARS-CoV-2. Retrospektivně bylo vyhodnoceno 1 701 onkologických pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu v období od 10. března 2020 do 28. května 2020. Byla zkoumána schopnost onkologických léčiv omezujících aktivitu angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (angiotensin converting enzyme 2 – ACE2) snížit i riziko infekce SARS-CoV-2. Z 1 701 hodnocených pacientů mělo 1 553 solidní zhoubné nádory, 394 mělo hematologické malignity a 312 pacientů mělo > 1 typ malignity. Někteří z 8 antineoplastických sloučenin snižujících ACE2 bylo léčeno 215 pacientů (12,6 %). Těchto 8 sloučenin zahrnovalo inhibitory mTOR/PI3K (everolimus, temsirolimus a apelisib), antimetabolity (decitabin a gemcitabin), mitotický inhibitor (kabazitaxel) a další inhibitory kináz (dasatinib a krizotinib). U pacientů, kteří dostávali tyto sloučeniny snižující ACE2, byla významně nižší pravděpodobnost pozitivního testu na SARS-CoV-2 ve srovnání s pacienty, kteří dostávali jiné antineoplastické přípravky – 7,0 vs. 12,9 %. Když vědci vyhodnotili všech 8 léků snižujících ACE2 společně, byly tyto léky spojeny s významným snížením rizika infekce SARS-CoV-2 (poměr šancí (odds ratio – OR) 0,51; $p = 0,01$). Když se však vědci podívali na léky jednotlivě, pouze gemcitabin byl významně spojen se sníženým rizikem SARS-CoV-2 (OR 0,42; $p = 0,01$). Zkoumání každého hodnoceného léku ukázalo, že většina (6 z 8) souvisejících antineoplastik snižujících ACE2 byla spojena alespoň s absolutním 3% snížením positivity SARS-CoV-2. Výzkumný tým také zjistil, že antineoplastika snižující ACE2 nebyla významně spojena s přijetím do nemocnice, hypoxickou příhodou nebo úmrtím. V dané kohortové studii tato *in silico* analýza identifikovala potenciální antineoplastické sloučeniny snižující ACE2. Pacienti, kteří dostávali tyto sloučeniny, vykazovali statisticky významně nižší míru infekce SARS-CoV-2 ve srovnání s pacienty, kteří dostávali jiná antineoplastika.

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

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno