

# Aktuality z odborného tisku

## Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

Andre F, Filleron T, Kamal M et al.

*Nature* 2022; [in press]. doi: 10.1038/s41586-022-05068-3.



Progrese tumoru je částečně řízena genomickými změnami. Genomická charakteristika nádorů prokázala heterogenitu mezi pacienty, pokud jde o řídící mutace, což vedlo ke vzniku konceptu, kdy genomického profilování u pacientů s malignitou by mohlo být využito k indikaci účinné genomicky cílené terapie. Přestože je DNA sekvenování již zavedeno do běžné klinické praxe, praktické využití výsledků je často problematické. Do studie SAFIR02-BREAST bylo zařazeno celkem 1 462 pacientek s metastatickým karcinomem prsu bez overexpresy HER2. Celkem 238 z těchto pacientek bylo randomizováno do dvou studií (č. NCT02299999 a NCT03386162), které porovnávaly účinnost udržovací léčby s cílenou terapií odpovídající genomické alteraci. Cílená terapie na základě genomického profilu jednoznačně zlepšuje přežití bez progrese v případech, kdy genomické změny jsou klasifikovány jako úroveň I/II podle ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) (upravený poměr rizik (HR) 0,41; 90% interval spolehlivosti (CI) 0,27–0,61;  $p < 0,001$ ); toto zlepšení však není zaznamenáno, pokud změny nejsou hodnoceny pomocí ESCAT (upravený HR 0,77; 95% CI 0,56–1,06;  $p = 0,109$ ). V rameni s cílenou terapií nebylo zlepšení v přežití bez progrese pozorováno (neupravený HR 1,15; 95% CI 0,76–1,75) u pacientů s alterací ESCAT vyšší úrovně než I/II. Pacientky se zárodečnými mutacemi *BRCA1/2* ( $n = 49$ ) dosáhly výrazného benefitu z terapie olaparibem (*gBRCA1*: HR = 0,36; 90% CI 0,14–0,89; *gBRCA2*: HR = 0,37; 90% CI 0,17–0,78). Tato studie prokazuje, že provádění genomického profilování a indikace cílené terapie dle zjištěných variant může mít zásadní přínos pro pacienty s metastatickým onemocněním. Zahájení terapie u pacientek s metastatickým karcinomem prsu na základě genomického profilování přináší největší benefit, pokud je indikováno dle doporučení ESCAT (úroveň doporučení I/II).

## Assessment of second primary cancer risk among men receiving primary radiotherapy vs. surgery for the treatment of prostate cancer

Bagshaw HP, Arnow KD, Trickey AW et al.

*JAMA Netw Open* 2022; 5(7): e2223025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23025.



Důležitou otázkou, kterou je třeba diskutovat při rozhodování o možnostech léčby nádorů, jsou pozdní nežádoucí účinky. Tato studie se snažila zhodnotit dlouhodobou incidenci a riziko druhého primárního karcinomu po radioterapii vs. neradioterapeutické léčbě u mužů s diagnózou karcinomu prostaty. V retrospektivní kohortové studii byla použita databáze Veterans Affairs Corporate Data Warehouse k identifikaci 154 514 veteránů mužského pohlaví ve věku 18 let a starších, kteří měli lokalizovaný karcinom prostaty (stadia nádoru T1–T3) diagnostikovaný v období 1. ledna 2000 až 31. prosince 2015 a kteří neměli nádor v anamnéze. Bylo vyloučeno 10 628 pacientů; u zbývajících 143 886 pacientů zahrnutých do studie byl medián sledování (IQR) 9 (6–13) let. Data byla analyzována od 1. května 2021 do 22. května 2022. Mezi 143 886 mužskými veterány (střední (IQR) věk, 65 (60–71) let) s lokalizovaným nádorem prostaty bylo 37 796 (26,3 %) Afroameričanů a 91 091 (63,3 %) bělochů. Radioterapii absolvovalo celkem 52 886 pacientů (36,8 %), jinou terapii pak 91 000 (63,2 %) pacientů. Za > 1 rok po diagnóze karcinomu prostaty byl druhý primární karcinom zaznamenán u 4 257 pacientů (3,0 %), z toho u 1 955 pacientů (3,7 %) v radioterapeutické kohortě a u 2 302 pacientů (2,5 %) v neradioterapeutické kohortě. V multivariačních analýzách měli pacienti v radioterapeutické kohortě vyšší riziko druhého primárního karcinomu v období 1 rok až 5 let od diagnózy karcinomu prostaty ve srovnání s pacienty v neradioterapeutické kohortě (poměr rizika (HR) 1,24; 95% CI 1,13–1,37;  $p < 0,001$ ), s vyššími hodnotami upraveného HR v následujících 15 letech (roky 5–10: 1,50 (95% CI 1,36–1,65;  $p < 0,001$ ); roky 10–15: 1,59 (95% CI 1,37–1,84;  $p < 0,001$ ); roky 15–20: 1,47 (95% CI 1,08–2,01;  $p = 0,02$ )). Nejčastějšími druhými nádory byly karcinom močového měchýře (radioterapeutická kohorta 1,8 %; neradioterapeutická kohorta 1,1 %), leukemie (0,7 %; 0,5 %), lymfom (0,4 %; 0,3 %), karcinom rektu (0,4 %; 0,3 %), karcinom měkkých tkání (0,1 %; 0,1 %), karcinom mužského genitálu (0,1 %; 0,04 %) a nádory kostí (0,02 %; 0,01 %). Autoři studie konstatují, že pacienti s karcinomem prostaty, kteří podstoupili radioterapii, mají větší pravděpodobnost rozvoje druhého primárního karcinomu se zvýšeným rizikem v průběhu času. Přestože incidence a riziko rozvoje druhého primárního karcinomu byly nízké, je důležité s pacienty během společného rozhodování o možnostech léčby karcinomu prostaty toto riziko prodiskutovat.

## Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study

Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J et al.

*Annals of Oncology* 2022; 33 (suppl\_7): S808–S869. doi: 10.1016/annonc/annonc1089.



Na ESMO 2022 byly prezentovány výsledky neoadjuvantní studie s imunoterapií u mismatch deficientních tumorů (dMMR) kolorekta (KR). NICHE byla první neoadjuvantní imunoterapeutickou studií, která prokázala patologické odpovědi u 100 % dMMR nádorů. Přežití bez onemocnění (DFS) u pacientů s dMMR ve stadiu III je podobné jako u pacientů s pMMR; riziko recidivy po 3 letech u pacientů III stadia s vysokým rizikem (T4 a/nebo N2) je ale > 40 %, a to navzdory adjuvantní chemoterapii. Ve studii NICHE-2 byli pacienti s nemetastazujícím dMMR KR léčeni jednou dávkou ipilimumabu (1 mg/kg) a dvěma dávkami nivolumabu (3 mg/kg) a podstoupili operaci do ≤ 6 týdnů. Koprímárními cílovými parametry byly bezpečnost (ITT) a 3leté DFS (populace PP). Sekundární endpointy zahrnovaly četnost výrazné patologické odpovědi (MPR) a kompletní odpovědi (pCR). Patologická odpověď byla definována jako ≤ 50 % reziduálního životaschopného tumoru (RVT) a MPR jako ≤ 10 % RVT. Celkem bylo zařazeno 112 pacientů. Nežádoucí účinky imunitního charakteru 3. až 4. stupně byly pozorovány u 3 (3 %) pacientů a pouze u 3 pacientů došlo k opoždění operace, což splnilo primární cílový parametr bezpečnosti. V populaci PP (n = 107) bylo radiologicky 89 % tumorů stadia III, 77 % vysoce rizikového stadia III a 64 % tumorů T4. Při mediánu doby od první dávky do operace 5 týdnů byla patologická odpověď pozorována u 106/107 (99 %) pacientů, pozůstávající z 102/107 (95 %) MPR a 4 (4 %) PR. pCR byla pozorována u 72/107 (67 %) pacientů. Při mediánu doby sledování 13 měsíců (rozmezí 1–57) nedošlo u žádného pacienta k recidivě onemocnění. Ve studii NICHE-2 se potvrdilo výrazné procento patologických odpovědi na krátkodobý neoadjuvantní režim nivolumabu s ipilimumabem u pacientů s dMMR KR. První údaje o přežití naznačují, že neoadjuvantní imunoterapie má velký potenciál stát se standardem péče a umožňuje další hledání potenciálně orgán šetřících přístupů.

## Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer

Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.

*N Engl J Med* 2022; 387: 9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.



Mezi pacientkami s karcinomem prsu bez amplifikace a/nebo nadměrné exprese HER2 je relativně velká skupina pacientek, kterých nádory exprimují nízké hladiny HER2, které mohou být targetovatelné. Anti-HER2 léčba, která je v současnosti dostupná, je u těchto pacientek s „nízkým HER2“ neúčinná. Autoři provedli studii fáze III zahrnující pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým HER2, které podstoupily jednu nebo dvě předchozí linie chemoterapie. (Nízká exprese HER2 byla definována jako skóre 1+ na imunohistochemické (IHC) analýze nebo jako skóre IHC 2+ a negativní výsledky hybridizace *in situ*.) Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 k léčbě trastuzumab deruxtekanem nebo k chemoterapii dle volby lékaře. Primárním cílovým ukazatelem bylo přežití bez progresu v kohortě pozitivní na hormonální receptory (HR). Klíčovými sekundárními cíli bylo přežití bez progresu u všech pacientek a celkové přežití v kohortě s pozitivními HR a mezi všemi pacientkami. Z 557 pacientek, kteří podstoupili randomizaci, mělo 494 (88,7 %) onemocnění s pozitivními HR a 63 (11,3 %) mělo HR negativní. V kohortě s pozitivními HR byl medián přežití bez progresu 10,1 měsíce ve skupině s trastuzumab deruxtekanem a 5,4 měsíce ve skupině podle výběru lékaře (poměr rizika pro progresi onemocnění nebo úmrtí 0,51;  $p < 0,001$ ) a celkové přežití bylo 23,9 měsíce, resp. 17,5 měsíce (poměr rizika pro smrt 0,64;  $p = 0,003$ ). Mezi všemi pacientkami byl medián přežití bez progresu 9,9 měsíce ve skupině s trastuzumab deruxtekanem a 5,1 měsíce ve skupině podle výběru lékaře (poměr rizik (HR) 0,50;  $p < 0,001$ ) a celkové přežití bylo 23,4 měsíce a 16,8 měsíců (HR 0,64;  $p = 0,001$ ). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 52,6 % pacientek, které dostávaly trastuzumab deruxtekan, a 67,4 % pacientek, které dostávaly chemoterapii. Intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida související s lékem se vyskytly u 12,1 % pacientek, které dostávaly trastuzumab deruxtekan; 0,8 % mělo toxicitu 5. stupně. V této studii zahrnující pacientky s metastatickým karcinomem prsu s nízkým HER2 vedla léčba trastuzumab deruxtekanem k významně delšímu celkovému přežití bez progresu a rovněž k výraznému prodloužení celkového přežití ve srovnání s chemoterapií. Jedná se o studii, která mění standardní klinickou praxi a důležitým aspektem bude správná selekce pacientek.

Články vybral a komentoval

MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno