Aktuality z odborného tisku

Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial

Morton D, Seymour M, Magill L et al.
J Clin Oncol 2023; 41(8): 1541–1552. doi: 10.1200/JCO.22.00046.

Neoadjuvantní chemoterapie (NAC) se standardně používá u celé řady onkologických onemocnění. Její přínos u pokročilých nádorů střeva nebyl zatím validně zhodnocen. Studie FOxTROT právě zkoumala potenciál NAC na skupině 1 053 pacientů s karcinomem tlustého střeva s radiologicky hodnoceným rozsahem onemocnění T3-4, N0-2, M0. Pacienti byli randomizováni (2 : 1) k 6 týdnům neoadjuvantní chemoterapie kombinací oxaliplatina-fluoropyrimidin plus 18 týdnů chemoterapie pooperačně (NAC skupina) nebo k 24 týdnům adjuvantní chemoterapie (kontrolní skupina). Pacienti s nádory wtRAS mohli být také randomizováni k aplikaci panitumumabu. Primárním cílem studie bylo reziduální onemocnění nebo recidiva během 2 let. Sekundární výsledky zahrnovaly chirurgickou morbiditu, histopatologické stadium, stupeň regrese, úplnost resekce a mortalitu. Z 699 pacientů zařazených do NAC chemoterapii začalo 674 (96 %) a dokončilo 606 (87 %) pacientů. Celkem podstoupilo operaci 686 z 699 (98,1 %) pacientů s NAC a 351 z 354 (99,2 %) pacientů kontrolní skupiny. U 30 pacientů (4,3 %) zařazených do NAC se rozvinuly obstrukční symptomy vyžadující urychlenou operaci, ale u NAC bylo méně závažných pooperačních komplikací než u kontrolní skupiny. Po NAC bylo zjištěno signifikantní snížení stadia T a N a histologická regrese nádoru (vše $p < 0{,}001$). Resekce byla častěji histopatologicky kompletní: 94 % (648/686) vs. 89 % (311/351); $p < 0{,}001$. Méně pacientů s NAC než kontrolní skupiny mělo reziduální nebo recidivující onemocnění během 2 let (16,9 % (118/699) vs. 21,5 % (76/354); poměr četnosti 0,72 (95% CI 0,54–0,98); $p = 0{,}037$)). Regrese nádoru signifikantně korelovala s přežitím bez recidivy. Panitumumab nezlepšil přínos z NAC. Malý přínos NAC byl pozorován u nádorů s mismatch repair deficitem. Autoři hodnotí studii jako pozitivní, NAC je bezpečná, proveditelná, vede k výraznému histopatologickému down-stagingu, menšímu počtu neúplných resekcí a lepší 2leté kontrole onemocnění. Ačkoliv hodnocení 2letého přežití bez recidivy není standardním primárním cílem klinických studií u časného stadia onemocnění, lze strategii NAC u lokálně pokročilých nádoru střeva považovat za jednu z potenciálních léčebných možností.

Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma

Patel SP, Othus M, Chen Y et al.
N Engl J Med 2023; 388(9): 813–882. doi: 10.1056/NEJMoa2211437.

Imunoterapie checkpoint inhibitory se standardně používá v adjuvantní léčbě po kompletní resekci pokročilého melanomu. Tato studie zkoumala přínos podání pembrolizumabu před chirurgickou resekcí. Do této studie fáze II byli zařazeni pacienti s maligním melanomem stadia IIIB–IVC, kteří byli vhodní k chirurgické resekci. Pacienti byli randomizováni ke třem dávkám neoadjuvantního pembrolizumabu, operaci a 15 dávkám adjuvantního pembrolizumabu (skupina N-A) nebo k operaci a následně pembrolizumab (200 mg intravenózně každé 3 týdny v celkovém počtu 18 dávek) po dobu přibližně 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do rozvinutí nepřijatelných toxických účinků (skupina A). Primárním cílem bylo přežití bez události. Události byly definovány jako progrese onemocnění nebo toxické účinky, které vylučovaly operaci; nemožnost kompletní resekce onemocnění; progrese onemocnění, chirurgické komplikace nebo toxické účinky léčby, které vylučovaly zahájení adjuvantní terapie do 84 dnů po operaci, recidiva melanomu po operaci nebo smrt z jakékoli příčiny. Medián sledování byl 14,7 měsíce. Skupina N-A (154 pacientů) měla významně delší přežití bez příhody než skupina A (159 pacientů) ($p = 0{,}004$ podle log-rank testu). Přežití bez příhody po 2 letech dosáhlo 72 % (95% CI 64–80) pacientů ve skupině N-A oproti 49 % (95% CI 41–59) ve skupině A. Procento pacientů s nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou stupně 3 nebo vyšším během léčby bylo 12 % ve skupině N-A a 14 % ve skupině A. Ve skupině N-A u 10 % pacientů došlo k progresi onemocnění nebo toxicitě, která neumožnila provedení resekce. Data pro hodnocení celkového přežití zatím nejsou zralá. Studie tedy prokázala, že u pacientů s resekabilním melanomem stadia III nebo IV bylo přežití bez události signifikantně delší u těch, kteří dostávali pembrolizumab před i po operaci než u těch, kteří dostávali pembrolizumab pouze adjuvantně. Studie ukazuje, že načasování podávání checkpoint inhibitorů vzhledem k chirurgickému zákroku může mít velký vliv na výsledky léčby, i když oběma skupinám je podávána stejná systémová terapie. Výsledky podporují koncept, že neoadjuvantní podávání funkčně inhibuje imunitní kontrolní bod před chirurgickou resekcí protinádorových T buněk.

Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase III KEYNOTE-859 study

Rha SY, Wyrwicz LS, Yanez Weber PE, et al.

ESMO Virtual Plenary. Annals of Oncology 2022. [online]. Available from: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-plenary-resources/keynote-859-pembrolizumab-plus-chemotherapy-as-first-line-therapy-for-advanced-her2-negative-gastric-or-gastroesophageal-junction-cancer.

Kombinace nivolumabu s chemoterapií je ve světě standardem léčby u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku (G) a gastroezofageální junkce (GEJ) s PD-L1 pozitivitou. Předchozí studie KEYNOTE-062 s pembrolizumabem a chemoterapií byla negativní, proto se čekalo na výsledky obdobné studie KEYNOTE-859. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byli pacienti s HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastatickým G/GEJ adenokarcinomem se známým kombinovaným pozitivním skóre PD-L1 (CPS) randomizováni v poměru 1 : 1 k pembrolizumabu nebo placebu v kombinací s chemoterapií (5-FU + cisplatina nebo kapecitabin + oxaliplatina). Primárním cílem studie byl celkové přežití (OS); sekundárními byly přežití bez progrese (PFS), počet objektivních odpovědí (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR) podle RECIST v1.1 a bezpečnost. Randomizováno bylo 1 579 pacientů, medián sledování byl 31 měsíců. Medián OS byl 12,9 měsíce u pembro + chemo vs. 11,5 měsíce u placeba + chemo (HR 0,78; 95% CI 0,70–0,87; p < 0,0001). Medián PFS byl 6,9 měsíce vs. 5,6 (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85; p < 0,0001). Výsledky byly obecně konzistentní napříč podskupinami, vč. výsledků podle PD-L1 CPS. ORR bylo 51,3 % oproti 42,0 % (p = 0,00009). Nežádoucí příhody (AE) stupně 3–5 související s léčbou se vyskytly u 59,4 % ze 785 pacientů léčených kombinací pembro + chemo a 51,1 % ze 787 léčených placebem + chemo; 1,0 % a 2,0 % zemřelo na AE související s léčbou. Tyto výsledky lze hodnotit jako pozitivní a pembrolizumab v kombinaci s chemoterapii bude jednou z možností terapie pro PD-L1 pozitivní, HER2 negativní pacienty. Potřebné bude ale vyselektovat skupinu pacientů, kteří budou mít největší benefit z chemoimunoterapie. V této studii mají významně lepší výsledky pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10 (HR pro OS je 0,64), co je v podstatě shodné se studií CheckMate 649 s nivolumabem. Data pro skupinu CPS ≥ 5 zatím publikována nebyla.

Články vybral a komentoval MUDr. Peter Grell, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno