

Aktuality z odborného tisku

Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al.

N Engl J Med 2024; 390(15): 1359–1371. doi: 10.1056/NEJMoa2312695.



Adjuvantní terapie pembrolizumabem může být zvažována u pacientů s operabilním světlobuněčným renálním karcinomem se středním nebo vysokým rizikem, a to na základě výsledků KEYNOTE-564, která oproti placebo prokázala prodloužení přežití bez relapsu onemocnění (disease-free survival – DFS). Data ohledně celkového přežití (overall survival – OS) zatím nebyla dostatečně zralá, proto nebylo zřejmé, zdali se výsledky DFS promítnou i do prodloužení OS. V časopise *The New England Journal of Medicine* byla publikována právě data z třetí interim analýzy studie KEYNOTE-564. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III byli pacienti se světlobuněčným renálním karcinomem se zvýšeným rizikem po operaci randomizováni (v poměru 1 : 1) do ramene s pembrolizumabem (dávka 200 mg) nebo placebem každé 3 týdny po dobu 17 cyklů (přibližně 1 rok). OS bylo klíčovým sekundárním cílem studie. Celkem bylo do ramene s pembrolizumabem zařazeno 496 pacientů a do ramene s placebem 498. Medián sledování v době analýzy byl 57,2 měsíce. Prodloužení DFS bylo konzistentní s předchozími analýzami (poměr rizik pro recidivu nebo úmrtí 0,72; 95% CI 0,59–0,87). Pembrolizumab signifikantně prodloužil i OS ve srovnání s placebem (poměr rizik úmrtí 0,62; 95% CI 0,44–0,87; $p = 0,005$). Odhadované OS po 48 měsících bylo 91,2 % v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s 86,0 % v rameni s placebem; přínos byl konzistentní napříč klíčovými podskupinami. Nežádoucí účinky jakékoli příčiny vedly k přerušení režimu u více pacientů v rameni s pembrolizumabem než s placebem (103 pacientů (21,1 %) vs. 11 (2,2 %)). Pembrolizumab byl spojen s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků z jakékoliv příčiny než placebo (20,7 vs. 11,5 %) a rovněž s vyšším výskytem nežádoucích účinků jakéhokoli stupně (79,1 vs. 53,0 %) nebo stupně 3 nebo 4 (18,6 vs. 1,2 %), které byly považovány za související s pembrolizumabem nebo placebem. Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků a infuzních reakcí (36,5 % u pembrolizumabu vs. 7,3 % u placeba) byl v souladu s předchozími reporty. Léčba pembrolizumabem nebyla spojená s žádným úmrtím. Dle vyhodnocení dotazníků kvality života bylo skóre v obou skupinách během sledovaného období obecně stabilní. Autoři konstatují, že adjuvantní podávání pembrolizumabu bylo spojeno se signifikantním a klinicky významným prodloužením OS ve srovnání s placebem u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem se zvýšeným rizikem recidivy po operaci. Ideální strategie adjuvantní léčby by měla být stanovena individuálně, se zvažováním benefitů terapie oproti bezpečnostním rizikům, včetně možnosti závažných nežádoucích účinků, nicméně výsledky této studie podporují použití adjuvantního pembrolizumabu jako standardu péče.

Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer

Bogani G, Monk BJ, Powell MA et al.

Ann Oncol 2024; 35(5): 414–428. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.006.



Za posledních 10 let došlo v USA k významnému nárůstu výskytu zhoubných nádorů endometria (vzestup o 40 %) a souvisejících úmrtí (vzestup až o 56 %). V ČR je incidence a mortalita nádorů dělohy naštěstí v posledních letech stagnující. Použití konceptu sentinelové uzliny, využití molekulární charakteristiky u časných nádorů a aplikace imunoterapie u pokročilých onemocnění zlepšilo výsledky léčby pacientek s nádory dělohy. Tato metaanalýza studií fáze III hodnotí roli imunoterapie checkpoint inhibitory v léčbě pokročilého nebo recidivujícího karcinomu endometria v 1. linii. Do analýzy byly zahrnuty výsledky recentně publikovaných klinických studií fáze III, jako je RUBY, NRG-GY018, AtTEnd a DUO-E. Studie RUBY (494 pacientů) hodnotila přínos přidání dostarlimabu ke standardní chemoterapii, studie NRG-GY018 (816 pacientů) zkoumala kombinaci pembrolizumabu a chemoterapie, studie AtTEnd (551 pacientů) kombinaci s atezolizumabem a studie DUO-E (699 pacientů) hodnotila kombinaci s durvalumabem. Souhrnná analýza zahrnovala 2 320 pacientů. Prokázala, že přidání imunoterapie k chemoterapii signifikantně zlepšuje přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) ve srovnání se samotnou chemoterapií (HR 0,70; 95% CI 0,62–0,79) napříč všemi podskupinami pacientů. Benefit PFS byl výraznější u pacientů s MMRd/MSI-H nádory, kteří tvořili 24,3 % všech pacientů ($n = 563$; HR 0,33; 95% CI 0,23–0,43). Odpověď na léčbu (overall response rate – ORR) byla dosažena ve skupině s imunoterapií v rozsahu 77–82,4 % pacientů (z toho kompletní odpověď u 19,1–30,6%), ve skupině jen s chemoterapií u 69–75,7% (kompletní 15–20,7%). Tento přínos, i když méně robustní, přetrvává i ve skupině s MMR proficientními/mikrosatelitně stabilními nádory ($n = 1757$; HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91). Zde ORR dosahovala ve skupině s imunoterapií 68,1–75% (kompletní 15–27%), s chemoterapií 58–74,6% (kompletní 8–19,3%). Analyzované údaje dále naznačují, že chemoterapie plus imunoterapie prodlužuje i celkové přežití (overall

survival – OS) ve srovnání se samotnou chemoterapií u všech pacientů (HR 0,75; 95% CI 0,63–0,89), i když zralost dat ohledně OS je malá. Ve skupině MMRd/MSI-H korelovalo přidání imunoterapie se zlepšeným OS (HR 0,37; 95% CI 0,22–0,61), ale již ne ve skupině s MMRp/MSS nádory (HR 0,86; 95% CI 0,63–1,17). Autoři konstatují, že začlenění imunoterapie checkpoint inhibitory do iniciální léčby pokročilého a metastatického karcinomu endometria přináší podstatné zlepšení parametrů přežití, zejména v podskupině MMRd/MSI-H. U této podskupiny je navíc možné uvažovat i o léčbě pouze imunoterapií, případně kombinovanou imunoterapií, co se snaží potvrdit již probíhající studie. Dále je nutné analyzovat, kteří pacienti nebudou mít prospěch z imunoterapie, aby nebyli vystavováni neúčinné, potenciálně toxické a nákladné terapii.

Cabozantinib monotherapy for advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm, phase 2 trial

Campbell MT, Balderrama-Brondani V et al.

Lancet Oncol 2024; 25(5): 649–657. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00095-0.



Adrenokortikální karcinom je vzácná endokrinní malignita s roční incidencí asi jeden případ na milion obyvatel na celém světě. Obecně je adrenokortikální karcinom spojen se špatnou prognózou a omezenou odpovědí na léčbu. V léčbě adrenokortikálního karcinomu je indikován mitotan a je často kombinován s jinými cytostatiky kvůli své omezené účinnosti. Jednou z možností terapie metastatického karcinomu je kombinace cisplatiny, etoposidu, doxorubicinu a mitotanu. Tento režim je spojen se značnou toxicitou a suboptimální mírou objektivní odpovědi 23 % s mediánem doby do progresu asi 5 měsíců. Vzhledem k nízké incidenci a nedostatku preklinických modelů jsou léčebné pokroky u této diagnózy limitované a velice obtížně se hledají nové léčebné možnosti. Novou potenciální možností terapie by mohl být kabozantinib. Kabozantinib je multikinázový inhibitor cílený hlavně na c-Met, AXL, RET a VEGFR2. Campbell et al. z MD Anderson Cancer Center v Houstonu proto uskutečnili malou prospektivní klinickou studii fáze II s cílem zhodnotit efektivitu kabozantinibu u pokročilého adrenokortikálního karcinomu. Jednalo se o akademickou, monoinstitucionální klinickou studii. Zařazeni byli pacienti s ECOG PS 0–2, s měřitelným onemocněním a pokud absolvovali léčbu mitotaniem do 6 měsíců, tak sérová hladinu mitotanu měla dosahovat < 2 mg/l. Pacienti byli léčeni kabozantinibem v dávce 60 mg denně s možností redukce při výskytu nežádoucích účinků. Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu (progression free survival – PFS) v období 4 měsíců od zahájení terapie, hodnocené u všech pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku terapie dle protokolu. Terapii dle protokolu zahájilo 18 pacientů, z toho 16 pacientů již absolvovalo alespoň jednu linii předchozí terapie a 15 pacientů mělo hormonálně aktivní karcinom. Medián sledování byl 36,8 měsíců. Po 4 měsících bylo 13 (72,2 %; 95% CI 46,5–90,3) z 18 pacientů bez progresu a medián PFS byl 6 měsíců (95% CI 4,3 měsíce – nedosaženo). Medián celkového přežití byl 24 měsíců (95% CI 15,6 měsíců – nedosaženo). Odpověď na terapii (parciální odpověď) dosáhli 2 pacienti (11%), dalších 12 pacientů (67%) dosáhlo stabilizaci onemocnění. Toxicitu stupně 3 a 4 mělo 61 % pacientů (nejčastěji elevace lipázy, GMT, ALT, hypofosfatemie, hypertenze, leukopenie). Dávka byla redukována na 40 mg denně u 61 % pacientů a na 20 mg denně u 17%. I když jen na malé skupině pacientů, tato studie jako první prokazuje slibnou účinnost inhibitoru tyrozinkinázy u pacientů s adrenokortikálním karcinomem. Kabozantinib se navíc jeví jako potenciálně účinný i u metastatického feochromocytomu a paragangliomu. Jeho imunomodulační efekt by mohl znamenat možnost jeho použití i v kombinaci s imunoterapií u těchto onemocnění.

Alectinib in resected alk-positive non-small-cell lung cancer

Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.

N Engl J Med 2024; 390(14): 1265–1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.



Přibližně polovina pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je diagnostikovaných s časným nebo lokálně pokročilým tumorem. U pacientů s resektabilním onemocněním je indikován operační výkon s neo/adjuvantní terapií. Přibližně 4–5 % pacientů s NSCLC má zjištěnou fúzi ALK. Jedná se většinou o mladší pacienty, nekuřáky, kteří jsou diagnostikováni s pokročilejším onemocněním a mají vysoké riziko vzniku mozkových metastáz (cca 50 %). Imunoterapie v tomto případě není doporučována, protože neprokázala efekt u pacientů s NSCLC s řídicí mutací. V současnosti je u ALK pozitivních pacientů v rámci adjuvantní terapie doporučována kombinovaná chemoterapie s platinovým derivátem. Její efekt je ale skromný (zlepšení přežití o přibližně 5 % oproti observaci) a riziko recurence zůstává vysoké (5leté riziko relapsu je 45 % u stadia IB a až 76 % u stadia III). Na základě výsledků studie ADAURA je u pacientů s aktivační mutací receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) indikována adjuvantní terapie osimertinibem. V případě ALK pozitivních tumorů zatím chyběla data o účinnosti v adjuvantní léčbě, ačkoliv v léčbě pokročilého onemocnění je léčba inhibitory ALK spojená s výrazným efektem. Studie fáze III ALINA hodnotila právě přínos alectinibu u pacientů stadia IB (nádory ≥ 4 cm), II a IIIA, kteří podstoupili kompletní resekcí výkon. Jedná se o globální, open-label studii, ve které byli pacienti randomizováni do ramene s alectinibem podávaným po dobu 2 let nebo absolvovali 4 cykly chemoterapie platinou v kombinaci s vinorelbinem, gemcitabinem nebo

pemetrexedem. Crossover nebyl povolen. Primárním cílem bylo přežití bez relapsu onemocnění, testované hierarchicky mezi pacienty s onemocněním stadia II nebo IIIA a poté v intention-to-treat populaci. Dalšími cíli byly přežití bez relapsu v CNS, celkové přežití a bezpečnost. Celkem bylo zařazeno 257 pacientů k léčbě alektinibem (130 pacientů) nebo chemoterapií (127 pacientů). Procento pacientů žijících bez relapsu onemocnění po 2 letech bylo 93,8 % ve skupině s alektinibem a 63,0 % ve skupině s chemoterapií u pacientů s onemocněním stadia II nebo IIIA (poměr rizik pro recidivu onemocnění nebo úmrtí 0,24; 95% CI 0,13–0,45; $p < 0,001$) a 93,6 % a 63,7 % v intention-to-treat populaci (HR 0,24; 95 % CI 0,13–0,43; $p < 0,001$). Alektinib byl spojen s klinicky významným přínosem s ohledem na přežití bez onemocnění v CNS ve srovnání s chemoterapií (poměr rizik pro recidivu onemocnění CNS nebo úmrtí 0,22; 95% CI 0,08–0,58). Data o celkovém přežití nejsou zatím zralá. Nebyla pozorována žádná neočekávaná bezpečnostní zjištění. Studie ALINA prokázala, že u pacientů s resekováním ALK-positivním NSCLC stadia IB, II nebo IIIA adjuvantní alektinib statisticky signifikantně a klinicky významně zlepšil přežití bez relapsu onemocnění ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny. Po inhibitech EGFR se tak jedná o další účinnou cílenou terapii, která po prokázání efektu u pokročilých nádorů významně funguje i u časného onemocnění. Je jen škoda, že od schválení alektinibu pro léčbu metastatického onemocnění trvalo více než 7 let, než byl recentně schválen i v adjuvantní léčbě. Dalším cílem na řadě je RET.

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