

Aktuality z odborného tisku

Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer

Leong T, Smithers BD, Michael M et al.

N Engl J Med 2024; [in press]. doi: 10.1056/NEJMoa2405195.



Celosvětově je karcinom žaludku pátým nejčastějším typem malignity a pátou nejčastější příčinou úmrtí. Pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomem žaludku je standardem péče perioperační chemoterapie a dostatečně radikální chirurgický výkon. Preferovaným režimem chemoterapie je FLOT, pro pacienty, kteří by režim netolerovali, je volbou režim FOLFOX. Dřívějším standardem léčby, používaným zejména v Americe, byla adjuvantní chemoradioterapie a to dle výsledku studie Intergroup 0116. Následně ale nizozemská studie CRITICS neprokázala přínos adjuvantní chemoradioterapie pokud byla pacientům aplikována neoadjuvantní chemoterapie. Problémem pooperační terapie bylo i to, že jen asi 50 % pacientů ji dokázalo dokončit dle protokolu. Proto se čekalo na výsledky studie TOPGEAR, která chemoradioterapii posunula před operační výkon. Studie TOPGEAR byla mezinárodní studie fáze III, ve které byli pacienti s resekabilním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce randomizováni k předoperační chemoradioterapii plus adjuvantní chemoterapii nebo pouze k perioperační chemoterapii (kontrola). V obou skupinách pacienti dostávali buď režim ECF (epirubicin, cisplatina a fluorouracil) nebo režim FLOT (fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin a docetaxel) jak před, tak po operaci. Skupina pacientů s předoperační chemoradioterapií také absolvovala radioterapii o dávce 45 Gy ve 25 frakcích s fluorouracilem. Primárním cílem studie bylo celkové přežití a sekundárními cíli byly přežití bez progresu, patologická kompletní odpověď, toxicita a kvalita života. Celkem bylo zařazeno 574 pacientů (na 70 pracovištích v Australasii, Kanadě a Evropě): 286 do skupiny s předoperační chemoradioterapií a 288 do skupiny s perioperační chemoterapií. Vyšší procento pacientů ve skupině s předoperační chemoradioterapií dosáhlo patologickou kompletní odpověď (17 vs. 8 %) a větší downstaging tumoru. Při mediánu sledování 67 měsíců nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami v celkovém přežití nebo přežití bez progresu. Medián celkového přežití byl 46 měsíců při předoperační chemoradioterapii a 49 měsíců při perioperační chemoterapii (HR 1,05; 95% CI 0,83–1,31) a medián přežití bez progresu byl 31 měsíců a 32 měsíců. Toxicita spojená s léčbou byla v obou skupinách srovnatelná. Tato studie neprokázala zlepšení přežití přidáním předoperační chemoradioterapie k perioperační chemoterapii ve srovnání s perioperační chemoterapií samotnou u pacientů s resekabilním adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce. A to i přesto, že patologická kompletní odpověď byla vyšší v rameni s radioterapií (podobně se zdá, že i ve studiích s perioperační chemoimunoterapií patologická kompletní odpověď nepředikuje lepší parametry přežití) a že > 90 % pacientů absolvovalo celou chemoradioterapii. Dá se konstatovat, že radioterapie dnes nemá místo v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu žaludku. Dle výsledků studie ESOPEC srovnávající perioperační chemoterapie vs. předoperační chemoradioterapie, se nedoporučuje ani u pacientů s adenokarcinomem jícnu a gastroezofageální junkce.

Doxorubicin–trabectedin with trabectedin maintenance in leiomyosarcoma

Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al.

N Engl J Med 2024; 391: 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa2403394.



Sarkomy jsou vzácné nádory a představují < 2 % všech malignit. Navíc se jedná o různorodou skupinu onemocnění — existuje přibližně 70 podtypů sarkomů a ty jsou různě citlivé na léčbu. Vzhledem k těmto okolnostem je u sarkomů velice náročné provádět rozsáhlé klinické studie a na studiích s malou populací pacientů je obtížné prokázat menší, ale klinicky významné zlepšení. Doxorubicin poprvé prokázal efekt již před 50 lety a dodnes je standardem léčby. Kombinace s dakarbazinem nebo ifosfamidem sice zvýšily odpověď na léčbu a prodloužily přežití bez progresu onemocnění, ale bez vlivu na celkové přežití. Leiomyosarkom tvoří asi čtvrtinu všech sarkomů měkkých tkání a předchozí studie fáze II prokázala potenciální účinnost kombinace doxorubicin a trabectedin. Proto byla francouzskou sarkomovou skupinou iniciovaná randomizovaná studie fáze III LMS04, která srovnávala přidání trabectedinu k doxorubicinu (šest cyklů) a následovanou udržovací terapií trabectedinem se standardem péče – monoterapií doxorubicinem (šest cyklů) v první linii léčby u pacientů s pokročilým leiomyosarkomem. Po šesti cyklech léčby byla v obou skupinách povolena chirurgická resekce. Analýzy přežití bez progresu (primární cíl studie) a celkového přežití (sekundární cíl studie) byly upraveny podle dvou stratifikačních faktorů: místa původu tumoru (děložní vs. měkké tkáně) a stadia onemocnění (lokálně pokročilé vs. metastatické). Výsledky primárního cíle studie byly již dříve zveřejněny. Celkem bylo randomizováno 150 pacientů. Při mediánu sledování 55 měsíců zemřelo celkem 107 pacientů (47 ve skupině doxorubicin–trabectedin a 60 ve skupině s doxorubicinem). Medián celkového přežití byl delší ve skupině doxorubicin–trabectedin (33 měsíců; 95% CI 26–48) než ve skupině s doxorubicinem (24 měsíců; 95% CI 19–31); upravený HR pro úmrtí byl 0,65 (95% CI 0,44–0,95). V souladu s dříve publikovanými výsledky bylo přežití bez progresu

delší ve skupině doxorubicin–trabektedin (12 měsíců; 95% CI 10–16) než ve skupině s doxorubicinem (6 měsíců; 95% CI, 4–7); HRad pro progresi nebo úmrtí byl 0,37 (95% CI 0,26–0,53). Výskyt nežádoucích účinků a procento pacientů s redukcí dávky byly vyšší u kombinace. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl ve skupině doxorubicin–trabektedin 97 vs. 56 %; $p < 0,001$. Procenta pacientů s neutropenií, anemií, trombocytopenií a febrilní neutropenií byla výrazně vyšší ve skupině s kombinací. Chirurgický zákrok po počátečních šesti plánovaných cyklech chemoterapie byl proveden u 20 % pacientů ve skupině doxorubicin–trabektedin a u 8 % pacientů ve skupině s doxorubicinem. V této klinické studii byla kombinovaná terapie doxorubicinem a trabektedinem jako indukční léčba, následovaná udržovací terapií trabektedinem, spojena s lepším celkovým přežitím a přežitím bez progresse ve srovnání se samotným doxorubicinem u pacientů s metastatickým nebo chirurgicky neresekovatelným děložním nebo měkkotkáňovým leiomyosarkomem. Po 50 letech se tedy konečně podařilo najít režim, který je účinnější než doxorubicin. Pravděpodobně budou následovat studie s obdobným designem i u jiných podtypů sarkomů měkkých tkání.

Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma

Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA et al.

N Engl J Med 2024; 391: 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa2402604.



Standardní léčbou resekovatelného melanomu ve stadiu III je v současnosti chirurgická resekce, po které může následovat adjuvantní systémová terapie. Inhibitory receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1), nivolumab a pembrolizumab, prokázaly prodloužení přežití bez recidivy ve srovnání s inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4) ipilimumabem (52 % s nivolumabem a 41 % s ipilimumabem po 4 letech) nebo ve srovnání s placebem (55 % s pembrolizumabem a 38 % s placebem po 5 letech). U pacientů s melanomem s mutací *BRAF V600E* nebo *V600K* prokázala cílená léčba dabrafenibem a trametinibem přínos ve srovnání s placebem (přežití bez recidivy 54 % s dabrafenibem a trametinibem a 38 % s placebem po 4 letech). Navzdory adjuvantní systémové léčbě značná část pacientů zrelabuje. Navíc žádná ze schválených adjuvantních imunoterapií neprokázala významné zlepšení celkového přežití. Proto je zásadní hledat nové léčebné postupy. Jedním z nich je použití checkpoint inhibitorů v neoadjuvantním režimu. Studie časných fází prokázaly potenciál tohoto přístupu. Proto v této studii fáze III byla snaha potvrdit tyto výsledky. Pacienti s makroskopickým resekovatelným melanomem ve stadiu III byli randomizováni do ramena, kde pacienti absolvovali dva cykly neoadjuvantního ipilimumabu s nivolumabem následované operací, nebo do ramena, kde byla provedena operace a následovalo 12 cyklů adjuvantního nivolumabu. Makroskopické onemocnění bylo definováno jako prokázaná patologická lymfatická uzlina, která byla hmatná, pozitivní na PET, nebo měřitelná na zobrazovacích metodách podle RECIST. Pacienti ve skupině s neoadjuvantní léčbou absolvovali adjuvantní léčbu pouze v případě, kdy dosáhli parciální odpovědi nebo odpovědi nebyla dosažena. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez událostí (event-free survival). Celkem 423 pacientů podstoupilo randomizaci. Při mediánu sledování 9,9 měsíce bylo dosaženo 12měsíční přežití bez události 83,7 % (99,9% CI 73,8–94,8) ve skupině s neoadjuvantní léčbou a 57,2 % (99,9% CI 45,1–72,7) ve skupině s adjuvantní léčbou. Rozdíl v průměrné době přežití činil 8,0 měsíců (99,9% CI 4,94–11,05; $p < 0,001$; upravený HR pro progresi, recidivu nebo úmrtí 0,32; 99,9% CI 0,15–0,66). Ve skupině s neoadjuvantní léčbou mělo 59,0 % pacientů výraznou patologickou odpověď (major pathological response), 8,0 % mělo parciální odpověď, 26,4 % neodpovědělo (> 50 % reziduálního viabilního nádoru) a u 2,4 % došlo k progresi; u 4,2 % pacientů nebyla operace provedena nebo byla vynechána. Odhadované 12měsíční přežití bez recidivy bylo 95,1 % u pacientů ve skupině s neoadjuvantní léčbou, kteří dosáhli výraznou patologickou odpověď, 76,1 % s parciální odpovědí a 57,0 % u pacientů bez odpovědi. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 , které byly spojeny se systémovou léčbou, se vyskytly u 29,7 % pacientů ve skupině s neoadjuvantní léčbou a u 14,7 % ve skupině s adjuvantní léčbou. V souhrnu lze říct, že tato studie prokázala, že dva cykly ipilimumabu a nivolumabu následované resekci, disekcí lymfatických uzlin a adjuvantní léčbou aplikovanou dle odpovědi vedly k delšímu přežití bez událostí s absolutním snížením rizika události o 27 % během prvních 12 měsíců ve srovnání se současným standardem péče. Tento rozdíl může být způsobem jednak aplikací kombinované imunoterapie a jednak neoadjuvantní aplikací imunoterapie v přítomnosti nádoru, co vede k indukci výraznější a rozmanitější odpovědi T-lymfocytů. Prodloužení přežití bez události bylo dosaženo bez ohledu na přítomnost mutace *BRAF*.

Corticosteroids for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor efficacy – analysis of six clinical trials

Verheijden RJ, de Groot JS, Fabriek BO

J Clin Oncol 2024 [in press]; doi:10.1200/JCO.24.00191.



Retrospektivní studie naznačují, že imunosupresivní léčba imunitních nežádoucích účinků (irAEs) vysokými dávkami kortikosteroidů zhoršuje přežití pacientů s melanomem, kteří byli léčeni inhibitory kontrolních bodů. V této analýze byla zkoumaná tato souvislost napříč různými typy nádorů pomocí dat ze šesti mezinárodních registračních studií fáze II/III. Byla provedena *post hoc*

analýza individuálních údajů pacientů z šesti klinických studií (CheckMate-067, -142, -214, -648, -743 a -9LA), kde byla použita kombinovaná léčba inhibitory receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1) s inhibítozem cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4). U pacientů, kteří dostali systémovou imunosupresi pro nežádoucí účinky spojené s léčbou (trAEs), byly pomocí víceúrovňové Coxovy regresní analýzy s ohledem na věk a pohlaví hodnoceny souvislosti mezi maximální a kumulativní dávkou kortikosteroidů a použitím druholiniové imunosuprese s celkovým přežitím (overall survival – OS) a přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS). Bylo analyzováno 1 959 pacientů, kteří podstoupili léčbu anti-PD-1 + anti-CTLA-4 terapií. Z těchto pacientů mělo 313 melanom (CheckMate-067), 119 pacientů mělo MSI-H/dMMR kolorektální karcinom (CheckMate-142), 547 pacientů pokročilý renální karcinom (CheckMate-214), 322 pacientů skvamózní karcinom jícnu (CheckMate-648), 300 pacientů pleurální mezoteliom (CheckMate-743) a 358 pacientů metastatický nemalobuněčný karcinom plic (CheckMate-9LA). Medián sledování od zahájení imunoterapie byl 24 měsíců. Z celého souboru bylo 834 (43 %) pacientů léčeno imunosupresivní terapií z důvodu rozvoje trAEs. Všichni pacienti (100 %) dostávali kortikosteroidy a 81 pacientů (10 %) dostávalo v druhé linii imunosupresiva. Medián doby do nástupu první trAE, kvůli které byla podána systémová imunosuprese, byl 58 dní, přičemž 77 % případů se objevilo v prvních 4 měsících. Vyšší maximální dávka kortikosteroidů byla spojena s horším PFS: upravený poměr rizik (HRadj) byl 1,15 (95% CI 1,02–1,29) pro 1 vs. 0,5 mg/kg prednisolonu a HRadj 1,43 (95% CI 1,05–1,96) pro 2 vs. 0,5 mg/kg. Podobné účinky byly pozorovány u OS: HRadj 1,21 (95% CI 1,06–1,39) pro 1 vs. 0,5 mg/kg a HRadj 1,66 (95% CI 1,17–2,37) pro 2 vs. 0,5 mg/kg. Kumulativní dávka kortikosteroidů nebyla spojena s přežitím. HRadj pro použití imunosuprese v druhé linii byl 1,23 (95% CI 0,90–1,68) pro PFS a 1,25 (95% CI 0,88–1,77) pro OS. Z důvodů imunitně podmíněné toxicity zemřelo 16 pacientů (2 %), u šesti pacientů byla důvodem hepatitida, u pěti pneumonitida, u dvou myokarditida a u dalších tří kolitida, encefalitida a pneumonie při podávání vysokých dávek kortikosteroidů kvůli trombocytopenii. Tato analýza šesti klinických studií prokazuje, že vyšší maximální dávka kortikosteroidů pro trAEs je spojena s horším přežitím napříč typy nádorů, zatímco kumulativní dávka nikoli. Příliš málo pacientů dostalo imunosupresiva v druhé linii k potvrzení nebo vyvrácení souvislosti s přežitím. Tato data naznačují potřebu přehodnotit přístupy k léčbě irAEs, přičemž by mělo být vždy, pokud je to možné, zvaženo podání nižší dávky kortikosteroidů.