

ASCO 2017

Z kapitoly nádorů uropoetického systému mne oslovila řada prací, toto je malý výběr z nich.

LATITUDE, fáze III, dvojitě slepá, randomizovaná studie ADT s abirateronem + prednisonem a placebem u nově diagnostikovaného metastatického hormonálně naivního karcinomu. Abstrakt LBA3. První autor Karim Fizazi

Nemocní s nově diagnostikovaným mHNPc s vysokým rizikem mají špatnou prognózu a ne všichni jsou kandidáty pro léčbu kombinací ADT s docetaxelem. 1199 nemocných s nově diagnostikovaným mHNPc (méně než 3 měsíce do randomizace), v dobrém výkonnostním stavu, ≥ 2 ze 3 rizikových faktorů (Gleason ≥ 8 , ≥ 3 kostní léze, měřitelné viscerální metastázy), bylo randomizováno 1 : 1 k léčbě abirateronem 1 g denně, a prednisonem 2x 5 mg spolu s ADT oproti léčbě ADT a placebem ve druhém rameni. Hlavními cíli studie byl OS a radiografický PFS. Po první interim analýze (medián follow up 30,4 měsíce, 406 úmrtí a 593 rPFS, všechny primární i sekundární cíle favorizovaly rameno abirateron + prednison spolu s ADT, proto byla studie jednomyslně odslepena a nemocní byli převedeni na aktivní léčbu s abirateronem. Toxicita grade 3/4 byla vyšší u kombinačního ramene; hypertenze (20,3 % proti 10,0 %); hypokalémie (10,4 % proti 1,3 %); zvýšená hodnota transamináz – ALT (5,5 % proti 1,3 %) a AST (4,4 % proti 1,5 %).

Avelumab u metastatického kastračně rezistentního prostatického karcinomu (mCRPC)

Poster 5037, prezentovaný Farhadem Fakhrejahanim, se zabýval rolí avelumabu v léčbě metastatického CRPC. Šlo o extenzi studie fáze I – JAVELIN, zkoumající avelumab v dávce 10 mg/kg u nemocných s CRPC, kteří progredovali při předchozí léčbě. Nemocní, kteří progredovali při antagonistech androgenních receptorů (ARA), mohli vstoupit do studie a pokračovat v ARA. Avelumab byl aplikován v hodinové infúzi každé 2 týdny, s kontrolním vyšetřením efektu po 6 týdnech. Bylo léčeno 18 nemocných, medián věku byl 67 let. 11 nemocných mělo Gleasonovo skóre vyšší než 8. 8 nemocných bylo předléčeno vakcínou, 4 nemocní dostali sipuleucel-T a 4 Prostavac. 7 nemocných mělo stabilizované onemocnění po > 24 týdnech, PSA doubling time (PSADT) byl srovnán s dobou před podáním avelumabu a po 3 měsících léčby. Data byla od 17 nemocných, 3 nemocní měli prodloužený PSADT, 7 nemocných stabilní a 7 nemocných zkrácený. 5 z 18 nemocných bylo po elevaci PSA léčeno enzalutamidem, z těchto nemocných 1 měl prodloužený PSADT, 2 měli stabilní PSADT a 2 snížený PSADT po 3 měsících sledování. Tři z pěti nemocných měli SD > 24 měsíců, 1 měl SD po 13 týdnů a jeden měl progredující onemocnění při prvním kontrolním vyšetření. Studie zejména prokázala bezpečnost podání avelumabu, nejčastějším nežádoucím účinkem byla únavnost.

Adjuvantní androgenní deprivace +/- mitoxantron + prednison u vysoce rizikových nemocných po radikální prostatektomii – studie fáze III. Abstrakt číslo 5019, posterová sekce. První autor Maha Hussain

Do studie vstoupili nemocní s cT1–T3, N0 prostatickým karcinomem s ≥ 1 rizikovým faktorem, definovaným jako Gleasonovo skóre (GS) ≥ 8 , pT3b, pT4, pN+, GS 7+, pozitivní okraje, jakýkoli z následujících předoperačních nálezů (u nemocných s neoadjuvantní androgenní deprivací: předoperační PSA > 15 ng/ml, Gleasonovo skóre > 7 , nebo PSA > 10 ng/ml + GS > 6). Nemocní měli mít pooperační koncentraci PSA $p < 0,2$ ng/ml, byli stratifikováni dle velikosti nádoru, positivity uzlin, adjuvantní radioterapie a randomizováni. V prvním rameni byli nemocní léčeni bicalutamidem a goserelinem po dobu dvou let, ve druhém rameni androgenní deprivací a 6 cykly mitoxantronu 12 mg/m^2 a 2×5 mg prednisonu. Celkem bylo hodnoceno 961 nemocných (intent-to-treat), s mediánem věku 60 let, a mediánem koncentrace PSA 7,6. Studie probíhala s follow up mediánem 11,2 roku, kdy byla v lednu 2017 zastavena pro vyšší riziko leukémií v rameni s mitoxantronem. Ten neprodloužil OS a zvýšil riziko leukémií. Výsledky prokazují, že u systémové adjuvantní léčby nelze extrapolovat data z jiných fází onemocnění.

Dlouhodobá odpověď a čas do odpovědi při podání pazopanibu (PAZ) a sunitinibu (SUN) u metastatického renálního karcinomu. Subanalýza studie COMPARZ. Abstrakt 4572. První autor Nizar M. Tannir

COMPARZ byla randomizovaná, otevřená studie fáze III porovnávající účinnost prvoliniové léčby PAZ oproti SUN, kdy byla prokázána srovnatelná efektivita obou preparátů při lepší toleranci PAZ. Nemocní intent-to-treat populace, kteří dosáhli dlouhodobé odpovědi – long term response (LTR ≥ 10 měsíců) – byli sledováni v závislosti na klinických charakteristikách svého onemocnění, rozdílech v kompletní, částečné odpovědi, v čase do progresu a čase do odpovědi. Byly též komparovány klinické charakteristiky mezi nemocnými s dlouhodobou a krátkodobou odpovědí v jednotlivých ramenech. Relativní počet nemocných s dosaženou dlouhodobou odpovědí (CR/PR) byl 14 % u PAZ a 13 % u SUN a hodnoty PFS (PAZ = 31,4 %, SUN = 33,6 %) jak v rameni SUN, tak v rameni PAZ byly identické. Tato podobnost byla nezávislá na cut-off pro dlouhodobé trvání odpovědi. Kratší čas do dosažení PR/CR byl pozorován v celkové populaci s PAZ – 11,9 týdne (95% CI, 11,3–12,1) oproti 17,4 týdne (95% CI, 12,7–18,0) u SUN.

Prognostická hodnota volného testosteronu (FT) během chemoterapie karboplatinou a týdenním docetaxelem s mCRPC rezistentním na docetaxel. Abstrakt 5039, poster. První autor Christoph Reuter

Kombinace karboplatiny s docetaxelem může být účinná u CRPC rezistentního k docetaxelu, platinový komplex interferuje se steroidní biosyntézou a snižuje koncentraci testosteronu.

Léčba ve studii sestávala z minimálně dvou cyklů karboplatiny AUC 5 po 30 min 1. den každé 4 týdny, docetaxel 35 mg/m² den 1, 8, (15) s prednisonem 2× 5 mg denně. Koncentrace volného testosteronu byly měřeny před (n = 77) a po chemoterapii (n = 69).

Ze 100 nemocných mělo 96 % kostní metastázy, 45 % postiženy lymfatické uzliny, 27 % játra, 21 % plíce. Medián follow up byl 13,6 měsíce, 93 % nemocných zemřelo a 97 % mělo progredující onemocnění. Míra objektivní léčebné odpovědi byla 36,5 % u 63 % nemocných s měřitelným onemocněním. Snížení koncentrací PSA o ≥ 50 % bylo patrné u 50 % nemocných. Medián PFS byl 6,9 měsíce (95% CI, 5,5–8,3) a medián OS byl 15,4 měsíce (95% CI, 11,5–19,4). Medián koncentrace testosteronu byl 0,61 pg/ml před chemoterapií a < 0,18 pg/ml během chemoterapie. V multivariační analýze byly nízké koncentrace LDH, PSA, volný testosteron (< 0,18 pg/ml) během léčby spojeny s delším přežitím (p < 0,05) – jde o účinnou paliativní metodu.

Randomizovaná studie fáze III: adjuvantní pazopanib oproti placebu u nemocných po nefrektomii pro lokálně pokročilý renální karcinom (PROTECT). Abstrakt 4507. Hlavní autor Robert J. Motzer

Celkem 1538 nemocných s resekovaným high grade pT2, pT3 nebo vyšším světlobuněčným renálním karcinomem (RCC) bylo randomizováno k PAZ nebo placebu po dobu jednoho roku. Úvodní dávka 800 mg po léčbě 403 nemocných byla snížena pro lepší toleranci na 600 mg a původní záměr studie (OS) byl změněn na porovnání DFS u 1153 nemocných v obou ramenech. Primární analýza byla provedena u 350 DFS událostí v intent-to-treat populaci PAZ 600, a DFS follow up analýza proběhla po dalších 12 měsících. Vedlejšími cíli studie bylo DFS u PAZ 800 a celé populace, bezpečnost léčby. U DFS PAZ 600 nebyl signifikantní rozdíl mezi ramenem s PAZ 600 a placebem (HR: 0,862; 95% CI, 0,699–1,063; p = 0,165). Vedlejší cíle studie DFS u ITT PAZ 800 populace a u všech nemocných ukázaly 31% a 20% redukci rizika relapsu. Hlavním toxickým projevem léčby byla elevace jaterních testů.

Fáze III adjuvantní studie: sunitib s vysoce rizikovým renálním karcinomem RCC – validace 16 genové rekurence skóre u nemocných ve III. stadiu. Abstrakt 4508. Hlavní autor Bernard J. Escudier

Adjuvantní léčba se sunitinibem (SU) oproti placebu prodloužila DFS u 615 nemocných s vysoce rizikovým RCC (hazard ratio [HR] 0,76; p = 0,03) ve studii S-TRAC. 16genové rekurence skóre RS bylo vyvinuto a validováno pro predikci rekurence RCC po nefrektomii u nemocných ve stadiu I–III. Ve studii byla provedena genová analýza u 212 nemocných, byl-li dostupný histologický materiál a nemocní souhlasili, primární analýza se zaměřila na 193 nemocných ve stadiu III. Charakteristiky nemocných byly identické v obou ramenech, RS predikovalo čas do rekurence (TRR) a DFS v obou ramenech, nejsilnější data byla u placeba, kde vysoké RS

znamenal vyšší riziko. RS může napomoci identifikovat nemocné s vyšším rizikem, u nichž bude vyšší absolutní benefit z adjuvantní léčby.

V současné době asi jediná smysluplná cesta výzkumu ve studiích s adjuvantním podáním multikinázových inhibitorů, anti-VEGF léčby. Nemá cenu zatěžovat, ani ve studiích, celou populaci bez stanovení rizikových faktorů adjuvantní léčbou.

Infúzní gemcitabin + docetaxel/melfalan/karboplatina (GemDMC) ± bevacizumab (BEV) jako efektivní high-dose (HDC) režim u refrakterních rizikových relabujících zárodečných tumorů (GCT). Abstrakt 4519. Hlavní autor Yago Nieto

Kombinace HDC karboplatina a etopozid je kurativní metodou léčby pro část relabujících nemocných. Testovaný režim je založen na inhibici buněčné reparace. Přidání bevacizumabu k HDC má navzájem potencovat efekt na vysoce vaskularizované GCT metastázy. HDC se skládala z BEV (5 mg/kg) předcházející GemDMC (HDC #1) a ifosfamid/CE (ICE) (HDC #2). Po léčbě 42 nemocných pokračovala studie s vynecháním BEV. Bylo zařazeno 69 mužů s BEV a 27 bez BEV. Nemocní byli významně předléčeni. Po HDC bylo 19 nemocných v kompletní remisi onemocnění, 28 v parciální. 22 z těchto nemocných prodělalo resekci reziduálního onemocnění, ve 20 případech nebyl nalezen viabilní nádor. 2leté období bez relapsu v kohortách s BEV 52 % a bez BEV 78 %.

Jde o velice účinné schéma, BEV zvyšuje pouze toxicitu léčby, nikoliv léčebné výsledky.