

Aktuality z odborného tisku

Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide versus Single-agent Paclitaxel as Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women with 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance)

Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT et al.

J Clin Oncol 2014; 32(22): 2311–2317. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7142. PubMed PMID: 24934787.



Komentář

Článek prezentuje výsledky studie, která ověřovala hypotézu, že adjuvantní systémová léčba u časného karcinomu prsu založená na monoterapii paklitaxelem nepřináší horší výsledky ve srovnání s kombinovaným režimem s doxorubicinem. Do studie byly zařazeny pacientky, jejichž nádorové onemocnění bylo omezeno na prsní žlázu a maximálně tři axilární uzliny. Pacientky byly randomizovány do čtyř ramen: 4 × AC (60/600 mg/m²), 6 × AC (60/600), 4 × T (175), 6 × T (175), přičemž naprostá většina aplikací byla podána v „dose-dense“ režimu s podporou růstových faktorů. V ramenech s paklitaxelem bylo možné jít alternativní cestou v podobě týdenních aplikací 12 nebo 18 cyklů (80 mg/m²). Celkem bylo hodnoceno 3 873 pacientek, medián sledování 6,1 roku. Většina pacientek byla starší než 49 let (61 %), měla tumor do 2 cm (65 %), bez postižení lymfatických uzlin (90 %), s prokázanou expresí ER/PR receptorů (68 %) a HER2 negativní (84 %). Studie z hlediska svého zadání neprokázala non-inferioritu paklitaxelu vůči AC u dané skupiny pacientek. V průběhu sledování zemřelo v důsledku onemocnění nebo jeho léčby 266 pacientek, 116 v ramenech s AC (včetně devíti úmrtí spojených s léčbou: sedm úmrtí na AML/MDS a dvě úmrtí v důsledku srdečního selhání), 150 v ramenech s paklitaxelem (bez úmrtí v souvislosti s léčbou) (HR 1,27), 5leté OS a RFS byly 95 % a 94 % (OS AC vs T) a 91 vs 88 % (RFS AC vs T). Dalším výsledkem bylo, že podání šesti cyklů AC není lepší než aplikace čtyř cyklů. Přestože autoři studie na základě uvedených výsledků nedoporučují monoterapii paklitaxelem jako standardní adjuvantní léčbu, a s tím nelze jinak než souhlasit, tak si dovoluji namítnout, že profil toxicity paklitaxelu a výsledky, kterých dosáhl, jistě dávají možnost použít tento režim v týdenním podání jako alternativu vyhrazenou pro limitovanou skupinu pacientek, kde interkurence kontraindikují podání kardiotoxické léčby nebo pokud z jiného důvodu nechceme jít do režimu TC. Nomogramy, případně molekulární prognostické testy ukazují, že daná pacientka má zvýšené riziko recidivy onemocnění a mohla by mít benefit z adjuvantní cytostatické léčby.

Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-intensity Projection—a Novel Approach to Breast Cancer Screening with MRI

Kuhl CK, Schrading S, Strobel K et al.

J Clin Oncol 2014; 32(22): 2304–2310. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5386. PMID: 24958821.



Komentář

Velmi zajímavá práce, ve které se autoři zabývali otázkou, zda pro účely screeningového vyšetření prsou magnetickou rezonancí (MRI) je nutné provedení standardního diagnostického MRI vyšetření. Standardní MRI vyšetření prsou trvá přibližně 40 min, což může být příčinou negativního postoje pacientek k vyšetření a zároveň významně omezuje kapacitu přístroje a možnost vyšetřit více pacientek, díky čemuž by bylo možné snížit náklady na jedno vyšetření, a v neposlední řadě klade zvýšené nároky na interpretaci snímků. Autoři provedli prospektivní „interpretační“ studii MRI vyšetření prsou, která byla provedena v rámci screeningu žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu nebo recidivy onemocnění v druhostranném prsu (hodnocení se nevztahovalo na původně postižený prs, pokud byla provedena parciální mastektomie). Dva radiodiagnostici, vysoce erudovaní v dané problematice, provedli nezávisle na sobě nejprve hodnocení několika vybraných snímků získaných ze standardního diagnostického MRI vyšetření (označeno jako zkrácený protokol) a poté všech snímků z tohoto vyšetření. Zkrácený protokol obsahoval pouze snímky z prvních dvou pulzních sekvencí, tj. 27–33 snímků z akvizice před a stejný počet snímků z akvizice po aplikaci i.v. kontrastu. Autoři nejdříve provedli subtrakci obrazu před kontrastem z obrazu po kontrastu a získali výsledných cca 27–33 snímků, které zřúzovali do „hlavního snímku“. Studie byla realizována s 2letým odstupem od posledního vyšetření a bylo hodnoceno celkem 606 MRI vyšetření provedených u 443 pacientek. Detekováno bylo celkem 11 nádorů (4 × DCIS, 11 × invazivní karcinom), u dalších osmi pacientek byly nalezeny rizikové léze (např. ADH, papilom), nebyl zjištěn žádný „intervalový“ nádor. Indikováno bylo dalších 23 biopsií, ale s nálezem benigní léze (např. adenóza, tuková nekróza). Průměrný čas potřebný na provedení zkráceného protokolu vyšetření byl 184 s (vs 1 024 s pro celé vyšetření), průměrný čas pro vyhodnocení celého zkráceného protokolu byl 28 s, pro zhodnocení hlavního snímku 2,8 s. Sensitivita k zachytu nádorových lézí (invazivní karcinom + DCIS) do-

sahovala v případě hodnocení pouze hlavního snímku 90,9 %, v případě celého zkráceného vyšetření a celého diagnostického vyšetření 100 %. Negativní prediktivní hodnota činila 99,8 % pro hlavní snímek a 100 % pro hodnocení celého zkráceného a celého diagnostického vyšetření. Specifická a pozitivní prediktivní hodnota se u zkráceného a celého diagnostického vyšetření signifikantně nelišila. Tyto výsledky považují autoři za velmi nadějně k tomu, aby – v případě dalšího nezávislého potvrzení – byly použity k úpravě protokolu MRI screeningu karcinomu prsu v klinické praxi, a tím umožnily zvýšení dostupnosti tohoto nezateřujícího vyšetření širší populaci žen. Tento závěr je jistě povzbuzující, neboť populace žen indikovaných k MRI screeningu stále narůstá, přičemž dostupnost MRI vyšetření se omezuje s přibývajícím požadavky na tato vyšetření v rámci onkologie a dalších oborů.

„An Ounce of Prevention is Worth a Pound of Cure’: the Case for and Against GnRH-Agonist for Fertility Preservation

Blumenfeld Z, Katz G, Evron A.

Ann Oncol 2014; 25(9): 1719–1728. doi: 10.1093/annonc/mdu036. PubMed PMID: 24651411.



Komentář

Autoři provedli analýzu výsledků 15 retrospektivních a pěti randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily přínos paralelního podávání agonisty GnRH (gonadotropin releasing hormon) za účelem zachování funkce vaječníků a fertility u 1 837 žen léčených chemoterapií. Tento problém není uspokojivě vyřešen, přičemž množství žen, kterých se dotýká, stále narůstá. Navíc, v poslední době se ukazuje, že kryoprezervace embryí nebo ovariální tkáň, tj. postupy, do kterých se z hlediska zachování fertility pacientek vkládaly velké naděje, nepřináší očekávané výsledky. U pacientek s hematologickými malignitami bylo dokonce zaznamenáno zvýšené riziko relapsu onemocnění v případě reimplantace ovariální tkáň. Infiltrace ovariální tkáň populací nádorových buněk byla prokázána nejenom u leukemií a lymfomů, ale např. i u Ewingova sarkomu. Autoři zjistili, že čtyři prospektivní randomizované kontrolované studie, 15 retrospektivních studií a sedm metaanalýz, prokazovaly jednoznačný přínos podávání GnRH agonisty pro zachování cyklické funkce vaječníků (91 vs 41 %). Rovněž byla zjištěna signifikantně vyšší pravděpodobnost otěhotnění u těchto žen (OR až 12,87). Oproti tomu stálo devět studií (593 pacientek), které tento přínos neprokázaly. V jejich případě však autoři upozorňují na řadu nedostatků, zejm. nízký počet pacientek v případě jediné randomizované kontrolované studie, která zde byla. Nemá význam zde přepisovat výsledky z jednotlivých analyzovaných studií, ty získáte v publikovaném článku. Pro klinickou praxi je tato informace povzbuzující. Je však nutné mít stále na zřeteli, že významnou roli zde hraje i věk pacientky a vlastní léčba, kdy obecně intenzivní režimy pro léčbu hematologických malignit a sarkomů, nebo např. CMF či režimy s taxany, mají vyšší pravděpodobnost selhání funkce vaječníků. Velmi důležité je rovněž začít s podáváním GnRH agonisty před zahájením cytostatické léčby, přičemž většina analyzovaných studií měla tento počátek o 7–14 dní předsunutý před chemoterapií.

Circulating Tumour Cells: the Evolving Concept and the Inadequacy of Their Enrichment by EpCAM-based Methodology for Basic and Clinical Cancer Research

Grover PK, Cummins AG, Price TJ et al.

Ann Oncol 2014; 25(8): 1506–1516. doi: 10.1093/annonc/mdu018. PubMed PMID: 24651410.



Komentář

Velmi zajímavý článek přinášející kritický pohled na klinické použití stávajících metod určených k detekci cirkulujících nádorových buněk (CTC). Autoři úvodem shrnují stávající metody určené pro získávání, detekci a kvantifikaci CTC a následně se věnují metodám, které pro detekci CTC využívají exprese adhezivní molekuly epiteliálních buněk (EpCAM), případně kombinace cytokeratinů. Metody založené na tomto principu jsou v klinické a laboratorní praxi nejrozšířenější (např. CellSearch® systém od Veridexu, Epithelial Enrich™ systém od Dynaval Biotech, AdnaTest® od AdnaGen). Přestože nelze zpochybnit, že detekce CTC je u řady nádorů prokazatelně spojena s negativní prognózou, stejně tak je evidentní i relativní neúspěšnost uvedených metod detekovat CTC u zjevně masivně diseminovaných nádorů. A vysvětlení je nutné hledat právě ve způsobu detekce CTC. Je-li založena na antigenu EpCAM nebo některých cytokeratinech, tak při heterogenitě nádorových buněk, včetně těch cirkulujících, uniká těmto metodám významná frakce buněk, které podstoupily epiteliálně-mezenchymální přeměnu (EMT), nádorové kmenové buňky a nádorové epiteliální buňky se sníženou expresí EpCAM v důsledku genetických či epigenetických změn. Autoři, kteří reprezentují pracoviště, jež stálo u zrodu detekčních metod CTC, tak upozorňují na významné slabiny výše uvedených metod a nabádají k obezřetnosti při jejich použití v klinické praxi a ve výzkumu. Na straně druhé ukazují možnosti, jak tyto nedostatky překlenout.

Relevant Risk of Carboplatin Underdosing in Cancer Patients with Normal Renal Function using Estimated GFR: Lessons from a Stage I Seminoma Cohort

Cathomas R, Klingbiel D, Geldart TR et al.

Ann Oncol 2014; 25(8): 1591–1597. doi: 10.1093/annonc/mdu129. PubMed PMID: 24669017.



Komentář

Autoři se ve své práci věnují otázce možného poddávkování pacientů, u kterých je v IA nebo IB klinickém stadiu diagnostikován seminom a u kterých je v rámci zajišťovací léčby po orchiektomii stále častěji používáno jednorázové podání karboplatiny (AUC7). Na straně jedné vychází ze skutečnosti, že již snížení dávky CBDCA o 10 % prokazatelně zvyšuje počet relapsů onemocnění u takto léčených pacientů, na straně druhé z rizika poddávkování CBDCA, které v reálné klinické praxi hrozí, neboť výpočet dávky karboplatiny je nejčastěji založený na odhadu glomerulární filtrace (GFR) místo přesného výpočtu GFR pomocí měření clearance izotopovými metodami (např. (51)Cr EDTA nebo (99m)Tc DTPA). Odhad GFR se provádí pomocí predikčních rovnic zahrnujících sérové hladiny kreatininu a demografické či antropometrické parametry. Studie byla založena na paralelním stanovení GFR izotopovými metodami a odhadem GFR predikčními metodami (Cockcroft-Gault, CKD-EPI, Jelliffe, Martin, Mayo, MDRD, Wright) v konsekutivním souboru 426 pacientů. Při srovnání izotopových a predikčních metod výpočtu GFR zjistili, že použitím predikčních metod dochází, v závislosti na metodě, u významného počtu pacientů k poddávkování karboplatiny. Stalo by se tak u 4 % pacientů při použití výpočtu Mayo, 9 % dle Martina, 18 % u Cockcroft-Gaultova výpočtu, 24 % Wrightova výpočtu, 63 % Jelliffeho výpočtu, 49 % podle MDRD a 41 % podle CKD-EPI. Na základě těchto výsledků nedoporučují, aby u uvedené skupiny pacientů byla k výpočtu dávky karboplatiny používána některá z predikčních metod odhadu GFR. Raději by mělo být provedeno vyšetření GFR izotopovými metodami. Z pohledu klinické praxe, kdy i v našich zdravotnických zařízeních je GFR určována predikčními metodami – nejčastěji podle vzorce navrženého Cockcroftem a Gaultem, je toto doporučení jistě respektovatelné.

*Články vybral a komentoval
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor*

**Návrhy na zajímavé články, doplněné případně i o komentář,
zasílejte na naši e-mailovou adresu klinickaonkologie@mou.cz.**

Využijte služeb

**Knihovny pro studium onkologických oborů
Masarykova onkologického ústavu**

