

Aktuality z odborného tisku

Special Issue – Seminars in Surgical Oncology: Multidisciplinary Advances in Soft Tissue Sarcoma

editoři: **Kraybill WG, Pollock RE.**

J Surg Oncol 2015; 111(5): 489–655. doi: 10.1002/jso.23875. PubMed PMID: 25810082.



Komentář

Všem, kteří se ve své praxi věnují sarkomům měkkých tkání, by nemělo ujít speciální vydání časopisu JSO věnované managementu a roli jednotlivých terapeutických technik u pacientů se sarkomy měkkých tkání. Toto číslo se nevěnuje pouze chirurgické problematice, která je však dominantní, ale i diagnostice, radioterapii, chemoterapii a cílené léčbě včetně sledování pacientů a jejich rehabilitaci po léčbě. Je to velmi komplexní vydání určené všem, kteří chtějí vědět o sarkomech více.

Randomized Phase II Trial of Gemcitabine Plus TH-302 versus Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer

Board MJ, Reddy SG, Bahary N et al.

J Clin Oncol 2015; 33(13): 1475–1481. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7504. PubMed PMID: 25512461.



Komentář

Studie fáze II testující novou molekulu evofosfamid (TH-302) u pacientů s adenokarcinomem pankreatu byla uveřejněna v květnu v časopise JCO. Jedná se o hypoxií aktivovaný prodrug uvolňující DNA alkylator bromoisophosphoramid mustard v hypoxických podmínkách. Byl testován společně s gemcitabinem u nepředléčených pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem pankreatu. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených pouze gemcitabinem (1 000 mg/m²), gemcitabinem + TH-302 v dávce 240 mg/m² (G_T240) nebo gemcitabinem + TH-302 v dávce 340 mg/m² (G_T340). Při progresi byl povolen crossover na gemcitabin. Doba přežití bez progresu (PFS) byla signifikantně delší u pacientů léčených gemcitabinem + TH-302 (sloučena obě ramena) v porovnání s gemcitabinem samotným (medián PFS 5,6 vs. 3,6 měsíce, HR 0,61, 95% CI 0,43–0,87; p = 0,005; medián PFS pro metastatické onemocnění byl 5,1 vs. 3,4 měsíce). Medián PFS pro G_T240 a G_T340 byl 5,6 a 6,0 měsíce. Celková odpověď byla 12 %, 17 % a 26 % u pacientů léčených gemcitabinem, G_T240 a G_T340. Medián OS byl pro gemcitabine, G_T240 a G_T340 6,9, 8,7 a 9,2 měsíce, nebyl však zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl. Další studie nového prodrug v současnosti probíhá ve fázi III pod názvem MAESTRO.

No Increased Risk of Second Cancer after Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials

Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M et al.

J Clin Oncol 2015; 33(15): 1640–1646. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6693. PMID: 25534376.



Komentář

Ve studii sledující populaci více než 2 500 pacientů léčených chirurgicky v kombinaci s radioterapií či bez ní pro karcinomy rekta, endometriální a vaginální karcinomy, v níž byl medián sledování 13 let, bylo zjištěno, že pacienti, kteří podstoupili léčbu pánevní radioterapií, neměli vyšší incidenci sekundárních malignit proti těm, kteří byli léčeni pouze chirurgicky. Nicméně pacienti s endometriálním a rektálním karcinomem mají 3× vyšší riziko rozvoje sekundární malignity proti běžné populaci než by bylo očekávatelné ve vztahu k běžné incidenci ostatních nádorových onemocnění. U pacientů ve věku ≤ 60 let se tato pravděpodobnost dokonce zvýšila 5,5×. Tato vyšší riziko rozvoje nádoru je s největší pravděpodobností způsobeno etiologickými faktory jako jsou životní styl, životní prostředí a jejich vzájemné interakce s dalšími vlivy (např. mezi geny a prostředím a mezi geny navzájem). Etiologické faktory, které se podílejí na rozvoji primárního nádoru pravděpodobně také přispívají k rozvoji dalších typů malignit. Dopad Lynchova syndromu na incidenci sekundárních malignit v této kohortě je omezený. Odhaduje se, že pouze 1–5 % z malignit v neselektovaných skupinách pacientů je spojeno s Lynchovým syndromem.

Regorafenib Plus Modified FOLFOX6 as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: a Phase II Trial

Argilés G, Saunders MP, Rivera F et al.

Eur J Cancer 2015; 51(8): 942–949. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.013. PubMed PMID: 25818084.



Komentář

V multicentrické otevřené jednoramenné studii fáze II byl testován regorafenib v kombinaci s chemoterapií mFOLFOX 6 v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu, v dávce 160 mg 4.–10. den a 18.–24. den každých 28 dní. Celkem bylo do analýzy zahrnuto 54 pacientů, nebyla však prokázána signifikantně lepší odpověď proti historickým kontrolám, v kombinačním rameni však nebyla zaznamenána ani vyšší toxicita.

Early Tumour Shrinkage as a Prognostic Factor and Surrogate End-point in Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled-analysis

Petrelli F, Pietrantonio F, Cremolini C et al.

Eur J Cancer 2015; 51(7): 800–807. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.011. PubMed PMID: 25794604.



Komentář

Kolektiv italských autorů publikoval metaanalýzu týkající se prognostického hodnocení časného zmenšení tumoru (early tumor shrinkage – ETS) u pacientů s kolorektálním karcinomem. ETS je definováno jako zmenšení tumoru či metastáz alespoň o 20 % velikosti nádoru v prvním restagingu. Autoři provedli systematický přehled a metaanalýzu publikovaných výsledků zaměřenou na celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS). Bylo analyzováno 21 studií, u nichž bylo zjištěno, že pacienti s ETS měli delší OS (HR 0,58, 95% CI 0,53–0,64; $p < 0,00001$) a PFS (HR 0,57, 95% CI 0,47–0,69; $p < 0,00001$), ve srovnání s pacienty, kteří neměli takovou nádorovou odpověď při prvním hodnocení. Podle závěru autorů je ETS dobrý prognostický, ale nevhodný prediktivní faktor. Nelze jej využít pro predikci celkového výsledku léčby u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem ($R = 0,37$; 95% CI 0,31–0,78; $p = 0,28$).

Alopecia as Surrogate Marker for Chemotherapy Response in Patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer: a Metaanalysis of Four Prospective Randomised Phase III Trials with 5,114 Patients

Sehouli J, Fotopoulou CH, Erol E et al.

Eur J Cancer 2015; 51(7): 825–832. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.008. PubMed PMID: 25771433.



Komentář

Netradiční studií je text hodnotící význam alopecie a její hloubky u pacientek s adenokarcinomem ovarií. Bylo hodnoceno 4 705 pacientek s alopecií z celkového počtu 5 114 pacientek s karcinomem ovarií léčených chemoterapií založené na platině a taxanech, s mediánem počtu cyklů 6. Zajímavostí je, že u tohoto režimu nevypadaly vlasy u 2,4 % pacientek, do 50 % vlasového porostu (grade 1) vypadalo u 2,9 % pacientek a vypadání vlasů nad 50 % vlasového porostu tj. grade 2 bylo zjištěno u 94,7 % žen. Ženy s nižším grade alopecie tj. 0/1 měli kratší PFS i OS v porovnání s pacientkami s alopecií grade 2. Nicméně při posuzování pouze těch pacientek, které dokončily všech šest cyklů chemoterapie, se nepodařilo v multivariační analýze zjistit žádný významný dopad na přežití. Pouze čas nástupu alopecie byl hodnocen jako nezávislý prognostický faktor přežití – pacientky, u kterých se objevila alopecie grade 2 do cyklu tří, měli výrazně vyšší OS ve srovnání s pacientkami, které měly alopecii později během léčby (HR 1,25, 95% CI 1,04–1,50).

Non-intercepted Dose Errors in Prescribing Anti-neoplastic Treatment: a Prospective, Comparative Cohort Study

Mattsson OT, Holm B, Michelsen H et al.

Ann Oncol 2015; 26(5): 981–986. doi: 10.1093/annonc/mdv032. PubMed PMID: 25632069.



Komentář

Dánští autoři se věnovali hodnocení chybovosti výpočtu dávky při podávání protinádorové léčby. Prospektivní komparativní studie srovnávala podávání protinádorové léčby ve dvou institucích, jedna používala počítačový objednávkový systém, ve druhé byla tato léčba předepisována ve formě papírové preskripce. Jako nezachycená chyba, byl označen jakýkoliv rozdíl roven nebo vyšší než 10 % dávky znovu spočtené v rámci studie, proti dávce podané. Bylo hodnoceno celkem 5 767 rozpisů léčby, 2 677 od

institute, která používala počítačové objednávání terapie a 3 090 od instituce, kde byl objednávkový systém v papírové podobě. Vždy byla dávka přepočtena adekvátně k protokolům používaným v dané instituci, s využitím patientských dat. Analýza ukázala celkové riziko chyby při předpisu dávek 1,73 na 100 rozpisů léčby. Využitím počítačového systému došlo k chybě v 1,60 případech a při papírové preskripci v 1,84 případech na 100 rozpisů léčby (OR 0,87, 95% CI 0,59–1,29; $p = 0,49$). Bylo identifikováno 15 různých druhů chyb a čtyři potenciální rizikové faktory. Žádná z chybných dávek nevedla k úmrtí pacienta. K chybám v předepisování dávky došlo u $< 2\%$ z receptů. Paralelní počítačový systém překvapivě nijak významně nesnižuje celkové riziko chyby dávky, i přestože snižuje riziko chyb ve výpočtu, může však být zdrojem dalších omylů. Doporučením autorů k prevenci preskripčních chyb je snaha soustředit se na vývoj integrovaných počítačových systémů, které eliminují chybovost transkripce dat mezi jednotlivými databázemi.

The Distance between Breast Cancer and the Skin is Associated with Axillary Nodal Metastasis

Eom YH, Kim EJ, Chae BJ et al.

J Surg Oncol 2015; 111(7): 824–828. doi: 10.1002/jso.23898. PubMed PMID: 25847102.



Komentář

Cílem další studie bylo zjistit, zda vzdálenost tumoru prsu od pokožky ovlivňuje riziko rozvoje axilární metastáz, ipsilaterální recidivu nebo má vliv na celkové přežití (OS). Bylo hodnoceno celkem 1 005 po sobě jdoucích pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily chirurgický zákrok v období 2003–2009 na chirurgické klinice St. Mary's Hospital v Soulu. Vzdálenost nádoru ke kůži byla měřena ultrazvukem od pokožky k nejbližší hypoechogenní náběžné straně léze. Celkem 603 (68 %) pacientek nemělo axilární metastázy v lymfatických uzlinách, u 288 (32 %) byly axilární metastázy v lymfatických uzlinách diagnostikovány. Vzdálenost karcinomu prsu od kůže < 3 mm byla hodnocena jako rizikovější pro vznik axilárního postižení ($p = 0,039$), nebyl pozorován žádný významný vztah mezi vzdáleností tumoru prsu od pokožky < 3 mm a ipsilaterální recidivou ($p = 0,788$) ani přežitím ($p = 0,353$).

The Night Before the First Day of School

Levy A.

J Clin Oncol 2015; 33(13): 1509–1510. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5790. PubMed PMID: 25823733.



Komentář

A kdo by si rád přečetl spíše filozofičtější text, ať nalistuje článek Adama Levyho nazvaný The Night Before the First Day of School v květnovém čísle JCO, krátké o to intenzivnější čtení, nejen pro ty, kteří mají či měli děti školou povinné, ale hlavně o těch, pro něž některý z prvních životních zážitků bývá i ten poslední, a to se netýká jen dětských onkologických pacientů.

Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed During or after First-line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): a Randomised, Double-blind, Multicentre, Phase 3 Study

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al.

Lancet Oncol 2015; 16(5): 499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0. PubMed PMID: 25877855.



Komentář

Ramucirumab je humánní IgG-1 monoklonální protilátka, která je zaměřena na extracelulární doménu receptoru VEGF 2. V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii RAISE byla hodnocena účinnost a bezpečnost ramucirumabu v porovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI (leukovorin, fluorouracil a irinotekan) v 2. linii u metastatického kolorektálního karcinomu u pacientů s progresí onemocnění během nebo po terapii 1. linie s bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Ramucirumabem bylo léčeno 1 072 pacientů (536 v každé skupině) v dávce 8 mg/kg společně s chemoterapií FOLFIRI nebo kombinací placebo + FOLFIRI, každé dva týdny až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. Medián celkového přežití byl 13,3 měsíce (pro pacienty ve skupině s ramucirumabem) proti 11,7 měsíce u skupiny léčené placebem ($p = 0,0219$). Ramucirumab společně s FOLFIRI prodloužil celkovou dobu přežití ve srovnání s kombinací placebem a FOLFIRI v rámci 2. linie léčby u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Obecně byly nežádoucí účinky léčby zvládnutelné.

Treatment with Two Different Doses of Sonidegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (BOLT): a Multicentre, Randomised, Double-blind Phase 2 Trial

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al.

Lancet Oncol 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2. PubMed PMID: 25981810.



Vismodegib in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma (STEVIE): a Pre-planned Interim Analysis of an International, Open-label Trial

Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al.

Lancet Oncol 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1. PubMed PMID: 25981813.



Komentář

V květnovém čísle časopisu *Lancet Oncology* byly publikovány dvě studie, které se zabývaly léčbou pokročilého bazocelulárního karcinomu kůže. První z nich pod názvem BOLT zkoumala nový lék sonidegib (Odomzo, Novartis). Druhá studie, známá jako STEVIE, sledovala informace týkající se bezpečnosti dlouhodobého podávání vismodegibu (Erivedge, Genentech). V obou případech se jedná o inhibitory signální dráhy Hedgehog. Než byla zahájena běžná klinická praxe terapie vismodegibem, byl označován za významný pokrok v léčbě těchto pacientů, nicméně jeho úspěch byl omezen vysokou mírou rezistence s nutností přerušení léčby kvůli netolerovatelným vedlejším účinkům. Průběžná zpráva studie STEVIE ukazuje, že léčba vismodegibem je sice tolerována u běžné reálné populace pacientů, ale vysoká míra nutnosti přerušení léčby a to až u 80 % pacientů je znepokojující. Profil vedlejších nežádoucích účinků zůstává překážkou pro střednědobou a dlouhodobou terapii. V současné době probíhají studie se zaměřením na efekt a toleranci střídavých dávkovacích schémat, což by mohlo umožnit dlouhodobou snášenlivost.

A Microfluidic Device for Label-free, Physical Capture of Circulating Tumor Cell Clusters

Sarioglu AF, Aceto N, Kojic N et al.

Nat Methods 2015. Published online 18 May 2015. doi:10.1038/nmeth.3404. PubMed PMID: 25984697.



Komentář

Vědeckým týmem prof. Toner z Massachusetts General Hospital (MGH) v Bostonu byl vyvinut nový čip (Cluster-Chip), který dokáže zachytit klastry cirkulujících nádorových buněk (CTC). CTC jsou považovány za nástroj tvorby metastáz, mnohé z těchto klastrů obsahují markery proliferace nádoru a současně i imunitní buňky. CTC obvykle tvoří méně než jedna buňka na miliardu krevních buněk a CTC klastry jsou ještě vzácnější. Jejich role v metastatickém procesu zatím není dostatečně prozkoumána. Přístroj představuje třetí generaci mikročipů, které byly vyvinuty tak, aby byly schopny zachytit CTC při zachování jejich molekulární informace. První dvě generace přístrojů byly založeny na schopnosti zachytit tyto buňky na základě informace o povrchových antigenech, nicméně tyto markery mohou být ztraceny právě během metastatického procesu. Schopnost izolace neporušených klastrů tak umožní pečlivě zkoumat jejich roli a porozumět vlastnímu procesu metastazování.

Personalizing, not Patronizing: the Case for Patient Autonomy by Unbiased Presentation of Management Options in Stage I Testicular Cancer

Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J et al.

Ann Oncol 2015; 26(5): 833–838. PubMed PMID: 25378299.



Komentář

Článek, na kterém se podílel i člen redakční rady časopisu *Klinická onkologie*, pan prof. Ondruš, shrnuje klady a zápory jednotlivých možných přístupů (chemoterapie, radioterapie, taktika zvýšeného dohledu) k pacientům diagnostikovaným se zárodečnými tumory varlat v I. klinickém stadiu a rizika relapsu onemocnění. Konstatuje, že ať již s použitím protinádorové léčby či bez ní, je dosahováno velmi dobrých výsledků, s dlouhodobým specifickým přežitím cca 99 % pacientů. Nicméně poukazuje na potřebu s pacientem probrat nejenom možnosti léčby, v kontextu jeho vlastního rizika relapsu, a toxicitu léčby, ale zejména pomoci mu v rozhodnutí, což především mladším pacientům může činit potíže. Autoři konstatují, že nesmí být opomíjený žádný aspekt navržených postupů, včetně nutnosti intenzivnější léčby případného relapsu a často nízké compliance pacientů s protokolem zvýšeného dohledu a stresu, který jim jeho dodržování přináší.

Články vybrali a komentovali

MUDr. Jana Halámková, Ph.D. a doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.; Masarykův onkologický ústav, Brno