

Aktuality z odborného tisku

Molecularly Targeted Therapy Based on Tumour Molecular Profiling Versus Conventional Therapy for Advanced Cancer (SHIVA): a Multicentre, Open-label, Proof-of-concept, Randomised, Controlled Phase 2 Trial

Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al.

Lancet Oncol 2015; pii: S1470-2045(15)00188-6. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.

PubMed PMID: 26342236.



Komentář

SHIVA – první randomizovaná studie porovnávající konvenční léčbu a léčbu založenou na personalizované medicíně na základě molekulárních charakteristik nádoru přinesla spíše neuspokojivé výsledky. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v přežití bez progresu (PFS) mezi oběma léčebnými skupinami. Výsledky z této studie byly publikovány on-line v září letošního roku v *Lancet Oncology* a prezentována letos na ASCO. Studie se zúčastnilo 195 pacientů s metastazujícím karcinomem jakéhokoliv origa, který nereaguje na standardní léčbu. Pacienti byli náhodně rozděleni do skupin léčených buď molekulárně cílenou terapií vybranou na základě molekulárního profilu nádoru nebo terapií dle výběru lékaře. Výchozí charakteristiky pacientů byly obdobné v obou skupinách. Medián follow-up byl 11,3 měsíce v experimentálním rameni a 11,3 měsíce v kontrolním rameni. Léčba byla diferencována na základě molekulárních profilů, které ovlivňují známé signální dráhy (např. hormonální receptory, P13K/Akt/mTOR a Raf/MEK aj.) a byla užívána léčiva, která byla schválena pro klinické použití, ale byla použita mimo jejich standardní indikace (erlotinib, sora-fenib, imatinib, dasatinibem, vemurafenib, everolimus, abirateron, letrozol a tamoxifen). Pokud měl nádor více charakteristik, pak byla léčba stanovena na základě rozhodnutí Molecular Biology Board. V letech 2012–2014 podstoupilo screening 741 pacientů. Kompletní nádorové profily byly dostupné u 496 pacientů a 195 z nich bylo náhodně rozděleno. Z nich 99 pacientů dostalo cíle-nou léčbu a 96 pacientů bylo léčeno na základě výběru terapie lékařem – byli léčeni monoterapií (76 %), kombinovanou terapií (21 %) nebo nejlepším podpůrnou léčbou (3 %). Medián PFS byl 2,3 měsíce (95% CI 1,7–3,8) v experimentálním rameni vs. 2,0 mě-síce (1,8–2,1) v kontrolním rameni (HR 0,88, 95% CI 0,65–1,19; $p = 0,41$) a nebyl statisticky významný. Závěrem autoři shrnují, že vy-užití cílené terapie mimo indikační doporučení jednotlivých diagnóz zatím nemá opodstatnění, naopak by mělo být podpořeno zařazení pacientů do klinických studií.

Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial

Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C et al.

JAMA Intern Med 2015; 1–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838. PubMed PMID: 26365989.



Komentář

První randomizovaná studie zabývající se efektem dlouhodobě podávané středomořské diety byla publikována letos v září v časopise *JAMA*. Středomořská dieta (Mediterranean diet – MeDiet), jak se zdá, má preventivní efekt nejen u kardiiovaskulárních onemocnění, ale může mít preventivní vliv i na incidenci karcinomu prsu. Jedná se o dietu charakterizovanou podáváním vel-kého množství zeleniny, ryb a olivového oleje. Podle výsledků studie PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea – PREDI-MED), která probíhala v letech 2003–2009, se jedná o první randomizovanou studii sledující účinek dlouhodobého dietního re-žimu na incidenci karcinomu prsu. Do studie bylo zařazeno 4 282 postmenopauzálních žen, které byly rozděleny do tří skupin (MeDieta s extravirgin olivovým olejem – 1 l/týden pro účastnici studie a její rodinu, MeDieta s ořechy – vlašské ořechy, lískové oře-chy a mandle ve specifickém poměru a Nízkotučná dieta), u nichž byl ve 35 případech potvrzen karcinom prsu, medián follow-up byl 4,8 roku. Riziko rozvoje maligního nádoru prsu bylo o 62 % menší u žen, které dodržovaly dietu s olivovým olejem, než u Níz-kotučné diety (HR 0,38; $p = 0,02$). MeDieta s přidáním ořechů měla taktéž nižší riziko incidence karcinomu prsu, což ale nebylo sta-tisticky signifikantní.

U. S. Preventive Services Task Force

www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer



Komentář

Organizace USPSTF – U. S. Preventive Services Task Force na svých webových stránkách on-line uveřejnila doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění a současně kolorektálního karcinomu. Je to poprvé, co se významná americká zdravotnická instituce vyjádřila k užívání kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kolorektálního karcinomu poté, co Americká společnost proti rakovině vydala svá doporučení proti jeho užívání v této indikaci. Dle doporučení USPSTF je pro pacienty ve věku 50–69 let vhodné užívání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové po dobu min. 10 let. Jedná se o pacienty s 10% či vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění, u nichž není vyšší riziko krvácení, mají předpokládanou délku života nejméně 10 let a chtějí kyselinu acetylsalicylovou užívat. Pro pacienty ve věku 60–69 let je rozhodnutí o užívání doporučeno na individuální bázi za stejných podmínek jako u mladších jedinců. Pro pacienty mladší 50 let a starší 70 let není dostatečné množství dat ke zvážení výhod a rizik podávání kyseliny acetylsalicylové pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění a karcinomu kolorekta. Podle těchto doporučení kyselina acetylsalicylová snižuje riziko vzniku karcinomu střeva o 26–40 %, v nejméně 5–10 letech jeho užívání.

USPSTF poukazuje na to, že optimální dávka kyseliny acetylsalicylové pro prevenci kardiovaskulárních nemocí není známa a výhodné se zdá být široké rozmezí dávek. S ohledem na riziko krvácení je za „pragmatickou“ považována dávka 81 mg/den. Autoři těchto doporučení však přiznávají, že na tomto poli existuje celá řada významných výzkumných nedostatků. Konkrétně je zapotřebí dalšího zkoumání zaměřeného na působení kyseliny acetylsalicylové u různých podskupin pacientů, stanovení nejlepšího dávkovacího schématu, dále je třeba získat více informací o dlouhodobém dopadu užívání u pacientů s předchozím adenomem střeva a více dat o délce trvání efektu kyseliny acetylsalicylové, pokud je podávání přerušeno. Publikování doporučení USPSTF vyvolalo v odborné veřejnosti významnou diskuzi, tato doporučení byla označena za matoucí, bez podložení jasnými důkazy. Diskuzi je možno sledovat na webových stránkách USPSTF (www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer), na kterých je možno vyjádřit i svůj názor.

Benefits and Harms of Mammography Screening

Løberg M, Lousdal MT, Bretthauer M et al.

Breast Cancer Res 2015; 17: 63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z. PubMed PMID: 25928287.



Komentář

Rozsáhlé review na téma screeningu karcinomu prsu bylo publikováno v časopise Breast Cancer Research. Text se zabývá nejen výhodami, ale i riziky souvisejícími s plošným mammografickým screeningem. Autoři analyzují možné nežádoucí efekty mammografického screeningu a upozorňují, že by ženy měly být správně informovány o jeho výhodách i rizicích. Jedním z faktů, který je v publikaci uveden, je, že mezi 1 000 ženami, které začínají screeningem ve věku 50 let a jsou vyšetřovány 20 let 1krát za dva roky, 2–3 ženám mammograf zabránil úmrtí na rakovinu prsu, ale 200 žen bude mít během těchto let alespoň jeden falešně pozitivní test, 30 pacientek bude muset na základě falešné positivity mammogramu podstoupit biopsii, u tří žen bude diagnostikován intervalový karcinom, a v 15 případech bude karcinom prsu overdiagnostikován (může se tak stát v případě, že tumor má nízké progredující potenciál, případně pokud pacientka zemře z jiného důvodu, než by byl karcinom klinicky diagnostikovatelný). V těchto případech je pak žena diagnostikována a léčena bez pravděpodobného dopadu na délku přežití. Odhad overdiagnostiky je však obtížný. Autoři v textu vnímají nerovnováhu informací, které jsou v rámci mammografického screeningu pacientkám předkládány, kdy jsou pacientky ve valné většině informovány o benefitu, nikoliv a možných rizicích, což znemožňuje individuální rozhodnutí adekvátně informované ženy mammografický screening podstoupit. Závěrem autoři uvádějí, že v době omezených zdrojů na zdravotní péči a preventivní služby, musíme zvažovat úsilí, které je v oblasti screeningu a prevence vynakládáno. Cílem textu je upozornit na možná rizika, nikoliv zpochybnit mammografický screening ve své vlastní podstatě.

Long-term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial

Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ et al.

J Clin Oncol 2015. pii: JCO.2015.61.8413. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8413. PubMed PMID: 26392097.



Komentář

Studie NCCTG (Alliance) N9831 porovnávala dopad chemoterapie antracyklinem, taxolem a herceptinem na kardiální funkce v adjuvantním podání u pacientek s karcinomem prsu. Ženy byly léčeny doxorubicinem a cyclophosphamidem (AC) následovanými weekly paklitaxelem (rameno A); paklitaxelem a následně trastuzumabem (rameno B); nebo paklitaxelem plus trastuzumabem následovanými trastuzumabem samotným (rameno C) u pacientek s karcinomem prsu. Kumulativní incidence srdečních epizod a snížení EF LK bylo hodnoceno u 1 944 žen. Šestiletá kumulativní incidence srdeční příhody byla 0,6 % u ramene A, 2,8 % u ramene B a 3,4 % u pacientek léčených v rameni C. Medián follow-up byl 9,2 let. V průběhu sledování byla zaznamenána srdeční smrt ve dvou případech v rameni A a po jednom kardiálním úmrtí v rameni B a C. Závěrem výzkumu bylo konstatováno, že kumulativní incidence v šesti letech byla nepatrně vyšší přidáním trastuzumabu, nicméně pozdní rozvoj kardiálního onemocnění nebyl častý. Trastuzumab v kontextu chemoterapeutických režimů založených na antracyclinech a paklitaxelu má nadále pro pacienty výhodný poměr benefit/riziko.

Survival Benefit of Levetiracetam in Patients Treated with Concomitant Chemoradiotherapy and Adjuvant Chemotherapy with Temozolomide for Glioblastoma Multiforme

Kim YH, Kim T, Joo JD et al.

Cancer 2015; 121(17): 2926–2932. doi: 10.1002/cncr.29439. PubMed PMID: 25975354.



Komentář

Autoři prezentují výsledky retrospektivní analýzy konsektivní kohorty 103 pacientů s maligním glioblastomem léčených konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem, z nichž u 44 % pokračovala adjuvantní léčba temozolomidem samotným a u 56 % v kombinaci s levetiracetamem, a to minimálně po dobu tří měsíců podávání temozolomidu. Antiepileptikum levetiracetam je pyrrolidonový derivát, chemicky odlišný od léčivých látek obsažených v současných antiepileptických přípravcích, jehož mechanismus účinku stále ještě není plně objasněn, přičemž se zdá, že je odlišný od ostatních antiepileptik. Autoři jeho podávání výše uvedeným pacientům zdůvodnili jeho potenciálně chemosenzitivizujícím efektem, neboť tato látka inhibuje O-6 metylguanin-DNA metyltransferázu (MGMT). U pacientů, kteří nedostávali levetiracetam, bylo povoleno jiné antiepileptikum. Dosažené výsledky byly skutečně zajímavé. Medián PFS a OS byl ve skupině pacientů s levetiracetamem statisticky signifikantně delší, než v kontrolní skupině: PFS 9,4 vs. 6,7 měsíce ($p = 0,01$); OS 25,7 vs. 16,7 měsíce ($p = 0,027$). Multivariační analýza prokázala, že podávání levetiracetamu mělo signifikantní dopad na výsledky léčby (HR 0,31; $p < 0,01$), spolu ještě se stavem fyzické výkonnosti (dle KI, HR 0,37; $p = 0,016$) a stavem metylace promotoru MGMT (HR 0,3; $p = 0,002$). Přestože bude nutné vyčkat na výsledky prospektivních randomizovaných studií, je tato informace zajímavá minimálně z toho pohledu, že levetiracetam je v současné klinické praxi běžné dostupným antiepileptikem.

Opioids and Breast Cancer Recurrence: a Danish Population-based Cohort Study

Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP et al.

Cancer 2015; 121(19): 3507–3514. doi: 10.1002/cncr.29532. PubMed PMID: 26207518.



Komentář

V souvislosti s informacemi, že užívání opioidů může mít negativní vliv na vývoj nádorového onemocnění, ať již skrze případnou imunosupresi nebo potenciaci angiogeneze či přímý stimulační účinek na nádorové buňky, provedli dánští autoři prospektivní studii zaměřenou na podávání opiátů u pacientek s karcinomem prsu. Do studie zařadili 34 188 pacientek s karcinomem prsu diagnostikovaným v Dánsku v letech 1996–2008, u kterých dále v registru preskripce dohledali informace o podání opiátu, jeho druhu, síle a délce užívání. Sledování údajů o preskripci počínalo primárním chirurgickým zákrokem a končilo výskytem rekurence nebo datem ukončení sběru dat, 31. 7. 2013. Autoři nezjistili žádnou asociaci mezi rekurencí onemocnění a užíváním opiátů (HR 0,98; 95% CI 0,90–1,10), a to ani při podrobnější analýze zahrnující druh a sílu opiátu a dobu léčby.

Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma**Wu S, Han J, Feskanich D et al.***J Clin Oncol 2015; 33(23): 2500–2508. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4111. PubMed PMID: 26124488.***Komentář**

Autorský tým vedený autory z Harvardovy univerzity provedl rozsáhlou prospektivní analýzu vlivu požívání citrusů na riziko vzniku maligního melanomu. Podnětem k provedení analýzy byly známé informace o relativně vysokém obsahu furokumarinů a dalších přírodních psoralenů v citrusových plodech. Do studie bylo zařazeno celkem 105 432 osob, u kterých byly informace o požívání citrusových plodů získány na počátku a dále každé 2–4 roky během mnohaletého období sledování (až 26 let). Výskyt melanomu byl hlášen pacienty a výsledky histologického vyšetření byly dohledány autory. Během období sledování bylo zdokumentováno 1 840 případů maligního melanomu, přičemž výskyt byl vyšší u osob častěji konzumujících citrusové plody, zejména grepy. Při požití citrusů 2–4krát týdně bylo riziko melanomu 1,1krát vyšší (95% CI 0,94–1,30), 5–6krát týdně 1,26krát vyšší (95% CI 1,08–1,47) a při konzumaci citrusů 1–1,5krát denně nebo více než 1,6krát denně bylo riziko vzniku melanomu 1,27krát a 1,36krát vyšší (95% CI 1,09–1,49 a 1,14–1,63) (p-trend < 0,001). Konzumace grepů měla nejvyšší riziko pro výskyt melanomu, a to nezávisle na dalších faktorech životního stylu a výživy (tři a více grepů týdně způsobují 1,41krát vyšší riziko (95% CI 1,10–1,82; p-trend < 0,001)). Byť jsou uvedené výsledky statisticky významné, autoři nabádají k potřebě dalších studií a výzkumů, než bude možné učinit jednoznačné závěry.

Články vybrali a komentovali
MUDr. Jana Halámková, Ph.D. a doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno