

Aktuality z odborného tisku

Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Breast Cancer: Who and What?

Muss HB.

J Clin Oncol 2014; 32(19): 1996–2000. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8586. PubMed PMID: 24868030.

Komentář

Velmi zajímavý článek profesora Mussiho, který ukazuje v kazuistice 73leté pacientky s karcinomem prsu N0M0/ER+/PR-/HER-2-/RS skóre 28, jakým způsobem se vyvíjí jeho rozvaha o možnostech adjuvantní systémové onkologické léčby. Velký důraz přitom klade na představení pomocných nástrojů, které lze v dnešní době použít k odhadu pravděpodobné délky života pacientů (např. ePrognosis: <http://eprognosis.ucsf.edu> a CDC: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lifexpec.htm>). Tyto ukazatele u výše uvedené pacientky konfrontuje s výsledky prognostických testů (např. Adjuvant!: www.adjuvantonline.com a PREDICT: www.predict.nhs.uk), s údaji o toxicitě protinádorové léčby a z nich plynoucí nutnosti hospitalizace, které se týkají pacientek ve věku nad 65 let (zde navazuje na článek zveřejněný ve stejném čísle JCO *Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer* autorů Barcenás CH et al). Oba uvedené články byly pro mě velmi poučné a na několika případech ze své vlastní ambulantní praxe jsem si bezprostředně vyzkoušel i popsané prognostické nástroje, přičemž jsem zjistil jednu zajímavou skutečnost. Ve všech případech, kdy jsem zadával do systému pacientky nad 65 let věku a jejichž zdravotní stav byl komplikován dalšími středně či více závažnými chorobami, se můj vlastní odhad pravděpodobné délky života dosti lišil od „počítačového“ odhadu, který byl vždy příznivější. Například u své 67leté polymorbidní pacientky jsem odhadoval pravděpodobnost úmrtí v následujících 10 letech mezi 34 a 43 %, on-line prognostické systémy odhadly toto riziko mezi 19 a 26 %. Přitom program ePrognosis se dotazuje na celou řadu faktorů, jejichž vztah k délce života je vědecky podložený, a vychází z údajů vedených sociálními a zdravotními úřady o 35 000 amerických občanech. Nicméně právě rasové, ekonomické a sociálně-kulturní odlišnosti mezi naší a americkou populací, mohou být zdrojem diskrépance, kterou jsem pozoroval. Přece jenom rozdíl mezi „českým“ a „západoevropským/americkým“ důchodcem je stále patrný, a to lze objektivizovat i dosaženou střední délkou života (při srovnání stejné rasy). Na straně druhé, a to si musím připustit, může stát za mým horším odhadem pravděpodobné délky života u konkrétních pacientek i moje vlastní profese onkologa.

Distant Invasive Breast Cancer Recurrence Risk in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive T1a and T1b Node-negative Localized Breast Cancer Diagnosed from 2000 to 2006: a Cohort from an Integrated Health Care Delivery System

Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP Jr et al.

J Clin Oncol 2014; 32(20): 2151–2158. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0858. PubMed PMID: 24888815.

Komentář

Červencové číslo JCO je skutečně zajímavé zejména pro onkology zabývající se mammární problematikou. Článek Fehrenbachera et al poukazuje na relativně nízké riziko rekurence onemocnění u pacientek s HER-2+ karcinomem prsu, jejichž onemocnění je N0M0 a vlastní tumor nepřekračuje rozměr 9 mm (tj. T1a a část T1b) a které přitom nebyly léčené adjuvantní chemoterapií ani trastuzumabem. Jako rizikové se chovají T1b tumory dosahující 10 mm velikosti. Autoři vychází z údajů získaných na vlastním souboru a výsledky pak diskutují v kontextu jiných studií a pozorování. V závěru se zamýšlí nad indikací adjuvantní chemoterapie a anti-HER-2 cílené léčby u skupiny nádorů T1a/b (< 10 mm) N0M0 a T1b (= 10 mm) N0M0, a to i s ohledem na toxicitu uvedené léčby a prostor, který se zde klinickým onkologům nabízí.

Role of Neoadjuvant Therapy in the Multimodality Treatment of Older Patients with Pancreatic Cancer

Cooper AB, Holmes HM, des Bordes JK et al.

J Am Coll Surg 2014; 219(1): 111–121. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.023. PubMed PMID: 24856952.

Komentář

Autoři se zaměřili na analýzu skupiny pacientů s karcinomem pankreatu diagnostikovaných ve věku 70 a více let, kteří byli v jejich instituci léčeni s původně kurativním záměrem. Ze 179 pacientů zahájilo 153 (85 %) onkologickou léčbu neoadjuvancí, 26 (15 %)

bylo primárně operováno. Ze skupiny léčených neoadjuvancí mělo 74 (48 %) pacientů provedeno pankreatektomii a 79 (52 %) nikoliv, přičemž nejčastěji z důvodu progresu choroby (46 pacientů) nebo zhoršení stavu pacienta (41 pacientů). Přitom výsledky celkového přežití (OS) byly stejné (16,6 (neoadjuvance) vs 15,1 měsíce (prim. operace) stat. nesignifikantní) při 2% mortalitě v období operačního zákroku a navazující hospitalizace. Pacienti, kteří podstoupili radikální operační zákrok po neoadjuvantní léčbě měli OS výrazně lepší, než pacienti iniciálně chirurgicky léčení (33,8 vs 15,1 měsíce). Z výsledků tedy vyplývá, že u uvedené skupiny pacientů je výhodnější zahájit léčbu neoadjuvancí a na základě vývoje onemocnění a celkového stavu pacienta pak vyselektovat případy potenciálně vhodné k radikálnímu chirurgickému zákroku, než prvně operovat, a to s rizikem, že se jedná o pacienty subklinicky diseminované, nebo u kterých adjuvantní systémová léčba nepřinese benefit, nebo ji nebude možné pro pooperační komplikace podat.

Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFC901

Mariette C, Dahan L, Mornex F et al.

J Clin Oncol 2014. doi: JCO.2013.53.6532. PubMed PMID: 24982463.

Komentář

Článek přináší finální analýzu randomizované klinické studie fáze III FFC901 (medián sledování 93,6 měsíce), ve které bylo 195 pacientů s primárně operabilním ezofageálním karcinomem klinického stadia I a II randomizováno buď do ramene chirurgické léčby, nebo neoadjuvantní chemoradioterapie (45Gy/25 frakcí + 5-FU/cDDP) s následnou resekci. Primárním cílem bylo celkové přežití (OS), dalšími cíly bylo období do progresu choroby, postoperační morbidita a mortalita související s léčbou probíhající za hospitalizace. Převažovali pacienti IIA klinického stadia (53,3 %), obě ramena byla velmi dobře balancována, včetně zastoupení jednotlivých histologických subtypů (cca 70 % byly spinocelulární karcinomy). Mezi skupinou pacientů léčených s nebo bez neoadjuvance nebyl nalezen rozdíl v počtu dosažených R0 resekcích (93,8 vs 92,1 %), v mediánu DFS a OS (DFS: 27,8 vs 26,7; OS: 31,8 vs 41,2 měsíce), v 3letém DFS a OS (DFS: 47,5 vs 53,0 %; OS: 47,5 vs 53,0 %) ani 5letém DFS a OS (DFS: 35,6 vs 27,7 %; OS: 41,1 vs 33,8 %), ale postoperační mortalita byla významně vyšší v neoadjuvantní skupině (11,1 vs 3,4 %; $p = 0,049$). Žádný z analyzovaných faktorů (PS, T, N, chemoradioterapie) neovlivnil výsledky přežití v uni- i multivariační analýze. Autoři diskutují své výsledky v kontextu výsledků studie CROSS a publikovaných metaanalýz, zabývají se diagnostickými metodami a rizikem falešného „downstagingu“ a dalšími rozdíly v diskutovaných pracích (osobně bych z nich vyzvedl ten, že FFC901 studie měla ve srovnání se studií CROSS více pacientů se spinocelulárním karcinomem ze střední části jícnu a méně adenokarcinomů z dolní třetiny jícnu). V závěru konstatují, že pro zkoumanou skupinu pacientů nepřinesl neoadjuvantní přístup benefit ani v podobě OS, ani v počtu R0 resekcí. Naopak nesl riziko vyšší postoperační mortality, a proto vybízí k přehodnocení léčebného algoritmu u těchto pacientů.

Outcome Following Sentinel Node Biopsy Plus Wide Local Excision Versus Wide Local Excision Only for Primary Cutaneous Melanoma: Analysis of 5840 Patients Treated at a Single Institution

van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ et al.

Ann Surg 2014; 260(1): 149–157. doi: 10.1097/SLA.0000000000000500. PubMed PMID: 24633018.

Komentář

Autoři provedli retrospektivní analýzu na souboru 5 840 pacientů léčených v letech 1992–2008 v jejich instituci pro kožní melanom (velikost léze 1 mm a více a/nebo s ulcerací, Clark IV nebo V, nebo mitózy 1 a více na mm²) a srovnávali, zda provedení SNB přineslo pro tyto pacienty nějaký benefit ve srovnání se skupinou pacientů léčených „pouze“ širokou excízi primární léze. Přestože obě skupiny byly početně podobné (SNB: 2 909 vs noSNB: 2 931), ve skupině SNB bylo více mladších pacientů, více pacientů s nodulárními a širšími melanomy, s melanomy s vyšším mitotickým indexem, naopak méně zde bylo melanomů z oblasti hlavy a krku. Prvním místem rekurence byly ve skupině SNB vzdálené metastázy, ve skupině bez SNB svodné lymfatické oblasti. V multivariační analýze měli pacienti v SNB skupině lepší DFS a v případě melanomů o tloušťce 1–4 mm i DFS pro vzdálené metastázy. Nicméně celkové přežití (OS_{mel}), ve vztahu k úmrtí na melanom, se mezi oběma skupinami nelišilo. Výjimkou byl pouze jeden výsledek v jednorozměrné analýze OS_{mel}, kdy ve skupině pacientů s melanomem 1–4 mm silným, byl prokázán benefit v OS_{mel} u pacientů se SNB (nikoliv však v multivariační analýze). Tyto výsledky jsou ve shodě s randomizovanou klinickou studií MSLT-1, která rovněž neprokázala zlepšení OS_{mel} u pacientů, kteří podstoupili kromě široké excize i SNB s případnou disekcí při nálezu postižené uzliny ve srovnání se skupinou, která měla iniciálně pouze širokou excizi a disekci provedenou až při průkazu regionálního relapsu. Nicméně i tato studie prokázala, že pacienti, u kterých melanom dosahoval hloubky invaze (Breslow) 1,2–3,5 mm,

časná léčba, včetně provedení SNB a případné disekce, vedla k lepšímu 10letému DFS pro vzdálené relapsy i 10letému specifickému OSmel. Osobně si však myslím, že přínos SNB bude do budoucna podstatně větší. K tomu mě vedou výsledky probíhajících randomizovaných studií s imunoterapií u primárně chirurgicky léčených melanomů s vysokým rizikem relapsu (N+), které v prvních analýzách ukazují na čtvrtinovou redukci výskytu recidiv v rameni s imunoterapií (ASCO 2014). Přitom zobrazovací metody v současnosti nelze využít k detekci minimálního postižení regionálních lymfatických uzlin a nenahradí tak patologický staging sentinelové uzliny. Vyčkejme ale i zde na výsledky s delším časovým odstupem a podrobnější analýzy zohledňující i další prognostické faktory.

Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04

O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al.

J Clin Oncol 2014; 32(18): 1927–1934. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7753. PubMed PMID: 24799484.

Komentář

Autoři publikovali výsledky studie NSABP R-04, ve které v letech 2004–2010 randomizovali více než 1 600 pacientů s karcinomem rekta klinického stadia II a III. Všichni pacienti prodělali v rámci neoadjuvance radioterapii (45 Gy/25 fr) a kromě toho byli randomizováni buď do ramene s kontinuálním 5-FU (225 mg/m², 5 dnů v týdnu) ± oxaliplatinou 50 mg/m², 1× týdně i.v., nebo s capecitabinem (825 mg/m², 2× denně, 5 dnů v týdnu) ± oxaliplatinou 50 mg/m², 1× týdně i.v. Výsledky neprokázaly statisticky významný rozdíl co do výskytu patologické kompletní remise, „downstagingu“ tumoru a sfinktery zachováající operace, a to ani mezi režimy 5-FU vs capecitabin, ani mezi režimy s nebo bez oxaliplatinou. Na druhou stranu, pacienti léčení oxaliplatinou měli mnohem častěji průjem stupně 3 a 4 ($p < 0,001$). Přidání oxaliplatinou nezlepšilo léčebné výsledky, ale zhoršilo toxicitu léčby. Tyto výsledky mě osobně nepřekvapily. Obecně již víme, že předpoklady pro určitý postup a léčivo vyplývající z použití u metastatického onemocnění a/nebo adjuvance se nemusí vždy naplnit v neoadjuvantním podání. Nicméně, tato práce nepublikovala výsledky DFS a OS, které by teoreticky mohly být zajímavější, i když ani zde nemám velká očekávání, neboť z další recentně publikované práce (Glynn-Jones R et al, Ann Oncol) vyplývá, že zařazení režimu XELOX do adjuvantní léčby pacientů s karcinomem rekta léčených neoadjuvantní chemoradioterapií nevedlo ke statisticky významnému zlepšení DFS ani OS, a to ve srovnání s observací. Navíc, z vlastní praxe víme, jakou míru nejistoty s sebou přináší klinický staging karcinomu rekta, obzvláště u souboru, který byl sestavován sedm let. Capecitabin proto nadále považuji za zlatý standard v neoadjuvantním konkomitantním podání s radioterapií u dané populace pacientů.

Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men with Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)

Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al.

J Clin Oncol 2014; 32(11): 1143–1150. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6500. PubMed PMID: 24590644.

Komentář

Výsledky studie, ve které pacienti s kastročně senzitivním karcinomem prostaty diseminovaným do skeletu, u kterých byla zahájena androgen deprivační léčba do šesti měsíců od vstupu do randomizovaného zaslepeného klinického hodnocení, ve kterém polovina z nich dostávala bisfosfonát kys. zoledronovou a druhá polovina placebo, neprokazují benefit z této podpůrné léčby. Ani počet kostních příhod (patologická zlomenina, komprese míšní, chirurgické nebo radioterapeutické řešení postižení skeletu), ani celkové přežití specifické ke karcinomu prostaty, se mezi rameny nelišily. Opět výsledky, které ukazují, že každou hypotézu je nutné potvrdit (nebo vyvrátit). Předpoklady z úspěšného použití bisfosfonátů u pacientů s kastročně-rezistentním karcinomem prostaty diseminovaným do skeltu tak nebyly naplněny.

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