

# Aktuality z odborného tisku

## Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States

Islami F, Goding Sauer A, Miller KD et al.

CA Cancer J Clin 2017. In press. doi: 10.3322/caac.21440.



Jak uvádí studie American Cancer Society, více než 4 z 10 případů malignity a téměř 1/2 všech úmrtí na ně u dospělých ve Spojených státech je vázána na potenciálně odstranitelné rizikové faktory. Odhaduje se, že 42 % všech případů diagnostikovaných zhoubných nádorů ve Spojených státech v roce 2014 lze připsat působení rizikových faktorů, z nichž mnohé mohly být zmírněny účinnou preventivní strategií. Současné informace o podílu malignit, kterým by mohlo být potenciálně zabráněno, jsou užitečné pro stanovení priorit v primární prevenci zhoubných nádorů. Autoři této analýzy odhadli počet případů malignit a úmrtí na ně u 26 typů nádorů u dospělých ve věku 30 let a starších žijících ve Spojených státech za rok 2014, které lze připsat významným potenciálním rizikovým faktorům (aktivní i pasivní kouření, nadměrná tělesná hmotnost, příjem alkoholu, spotřeba červeného a zpracovaného masa, nízká konzumace ovoce/zeleniny, nízký obsah vlákniny a vápníku ve stravě, fyzická inaktivita, UV záření a infekce). Informace o vzniku zhoubných nádorů v roce 2014 byly získány z dat Centers for Disease Control and Prevention's (CDC's), National Program of Cancer Registries a National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results. Informace o úmrtích pak z CDC National Center for Health Statistics. Ve Spojených státech v roce 2014 bylo podle odhadovaných rizikových faktorů 42 % všech malignit (659 640 z 1 570 975 s výjimkou nemelanomového karcinomu kůže) a 45,1 % úmrtí (265 150 z 587 521 úmrtí) vázáno na jeden rizikový faktor nebo jejich kombinaci. Nejvíce případů malignit a úmrtí na ně bylo v souvislosti s kouřením (19,0 %, 298 970 případů, 28,8 %, 169 180 úmrtí), nejčastěji se jednalo o zhoubné nádory plic následované nádory laryngu, jícnu a dutiny ústní. Nadměrnou tělesnou hmotností byl způsoben vznik 7,8 % nádorů a 6,5 % úmrtí, kdy se jednalo nejčastěji, v 69 %, o karcinomy dělohy následované malignitami žlučníku a ledvin. Příjmem alkoholu pak bylo zaviněno 5,6 % malignit a 4,0 % úmrtí, alkohol se podílí na vzniku prakticky všech typů zhoubných nádorů, nejvíce však, a to až v 50 %, malignit faryngu a dutiny ústní. Zhoubné nádory plic byly jak nejčastější diagnózou vázanou na rizikové faktory ve vztahu k incidenci (184 970 případů), tak i úmrtí (132 960 úmrtí), následované kolorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC) (76 910 případů a 28 290 úmrtí). Téměř 2 % všech nádorů bylo zapříčiněno špatnými stravovacími návyky, konkrétně nízkým zastoupením ovoce a zeleniny ve stravě. Nízký příjem vlákniny byl zodpovědný za 10,3 % případů CRC a nadměrný příjem červeného masa za 5,4 % těchto malignit. Fyzická inaktivita vedla k méně než 3 % všech případů zhoubných nádorů, v nejvyšší míře to byl karcinom prsu u žen. Vědci zjistili, že prakticky všechny případy maligního melanomu byly způsobeny expozicí UV záření, analýza nezahrnovala případy nemelanomových nádorů kůže. Odhadem 3,3 % všech případů malignit bylo způsobeno infekcemi. Hepatitida B a C a HPV byly mezi infekčními činiteli dominantní. Tyto výsledky však mohou podceňovat celkový podíl zhoubných nádorů způsobených modifikovatelnými faktory, protože dopad všech zjištěných rizikových faktorů nelze vyčíslit a mnoho pravděpodobně modifikovatelných rizikových faktorů není dosud pevně stanoveno jako kauzální. Nicméně tato zjištění podtrhují obrovský potenciál pro snížení morbidity a mortality na zhoubné nádory prostřednictvím široké realizace známých preventivních opatření.

## MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer

Goetz MP, Toi M, Campone M et al.

J Clin Oncol 2017; 35(32): 3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.



Abemaciclib, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6, již v minulosti prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s fulvestrantem u žen s hormonálně pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu po předcházející endokrinní terapii. Studie MONARCH 3 je dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze III, která hodnotila podání abemaciclibu (150 mg 2× denně) nebo placebo společně s nesteroidním inhibitorem aromatázy (1 mg anastrozolu nebo 2,5 mg letrozolu denně) u 493 postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, bez předchozí terapie pro pokročilé onemocnění. Většina pacientek (79,1 %) byla léčena letrozolem. Medián follow-up byl 17,8 měsíce. Medián přežití do progresu (progression-free survival – PFS) byl významně prodloužen u ramene s abemaciclibem (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,72;  $p = 0,000021$ , medián – v rameni s abemaciclibem – nebyl dosažen, 14,7 měsíce v rameni s placebem). U pacientů s měřitelným onemocněním byla míra objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 59 % u ramene s abemaciclibem a 44 % u ramene s placebem ( $p = 0,004$ ). Přestože údaje celkového přežití (overall survival – OS) zatím nelze hodnotit, dle dosavadních výsledků

bylo OS mezi oběma rameny obdobné. Při podání abemaciclibu byl nejčastějším nežádoucím účinkem průjem (81,3 %), ale jednalo se převážně o stupeň 1 (44,6 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byla neutropenie (21,1 vs. 1,2 %), průjem (9,5 vs. 1,2 %) a leukopenie (7,6 vs. 0,6 %). Abemaciclib společně s nesteroidním inhibitorem aromatázy významně prodloužil PFS a ORR a prokázal tolerovatelný bezpečnostní profil u žen s HR pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu.

### Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes

Wu JW, Azoulay L, Majdan A et al.

*J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3647–3653. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4491.



Souvislost mezi dlouhodobě působícími inzulinovými analogy a zvýšeným rizikem karcinomu prsu je zatím nejistá, a to i vzhledem ke krátkým sledováním v předchozích studiích. Toto riziko bylo nyní hodnoceno v rámci kohortové studie žen s diabetem mellitem typu 2 a incidencí karcinomu prsu. Populační kohorta žen ve věku 40 let nebo starších, které byly léčeny dlouhodobě působícím inzulinem glarginem (v ČR např. Abasaglar, Lantus, Toujeo) nebo detemirem (např. Levemir) nebo NPH (neutral protamin Hagedorn) inzulinem v letech 2002–2012, byla vytvořena s využitím dat z United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink. Ženy byly sledovány až do února 2015 nebo vzniku diagnózy karcinomu prsu. Kohorta zahrnovala 22 395 žen, z nichž 9 575 bylo léčeno inzulinem glarginem, 3 271 inzulinem detemirem a 9 549 NPH inzulinem. Celkem bylo zachyceno 321 případů karcinomu prsu vzniklých během 12 let sledování (3,3 případy na 1 000 osobolet). Ve srovnání s inzulinem NPH byl inzulin glargin spojen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu (HR 1,44; 95% CI 1,11–1,85), a to zejména po 5 letech od zahájení léčby glarginem (HR 2,23; 95% CI 1,32–3,77) a po více než 30 preskribcích (HR 2,29; 95% CI 1,26–4,16). Riziko bylo zvláště zvýšeno u předcházejících uživatelek inzulinu (HR 1,53; 95% CI 1,10–2,12), ale nikoli u nových uživatelek. Předchozí studie naznačují, že epiteliální buňky prsu exponované inzulinu jsou vystaveny riziku postupné karcinogeneze. Konkrétně bylo prokázáno, že inzulin aktivuje členy rodiny receptorů růstového faktoru podobného inzulinu (insulin-like growth factors – IGF), aby inhibovaly apoptózu a následně došlo k prodloužení přežití těchto transformovaných buněk prsní tkáně. Dlouhodobé užívání inzulinu glarginu je tedy dle této studie spojeno u žen s diabetem typu 2 se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Riziko spojené s užíváním inzulinu detemiru nebylo v této studii významně zvýšeno (HR 1,17; 95% CI 0,77–1,77), nicméně zůstává nejisté, protože tento typ inzulinu je v praxi méně užíván.

### Risk of Cardiovascular Ischemic Events After Surgical Castration and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer: A Nationwide Cohort Study

Chen DY, See LC, Liu JR et al.

*J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3697–3705. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4204.



Na základě poznatku, že androgen deprivační terapie agonistou hormonu uvolňujícího gonadotropin (gonadotrophin-releasing hormone agonists – GnRHa) může vést ke zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění, byla vypracována analýza, jejímž cílem bylo zjistit, zda se riziko kardiovaskulárních onemocnění (cardiovascular disease – CVC) u pacientů s karcinomem prostaty (prostate cancer – PCa) liší u těch, kteří podstoupí chirurgickou kastraci, proti těm, kteří jsou léčeni farmakologicky GnRHa. Z informací databáze Národního zdravotního pojištění Tchaj-wanu byla analyzována data od 14 715 pacientů s PCa diagnostikovanými v období od 1. ledna 1997 do 31. prosince 2011. Pacienti byli léčeni bilaterální orchiektomií nebo terapií GnRHa. Celkem 3 578 pacientů s PCa (24,3 %) podstoupilo bilaterální orchiektomii a 11 137 pacientů (75,7 %) bylo léčeno terapií GnRHa. Obě skupiny měly podobná rizika kardiovaskulárních ischemických příhod (tj. IM či CMP; HR 1,16; 95% CI 0,97–1,38) během mediánu sledování 3,3 roku. V průběhu prvních 18 měsíců sledování byl však zaznamenán vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací u skupiny, která podstoupila orchiektomii, než u skupiny, které byla léčena GnRHa (HR 1,40; 95% CI 1,04–1,88), zejména u pacientů, kteří byli starší 65 let a byli léčeni pro hypertenzi, měli Charlesonův komorbiditní index  $\geq 3$  a předchozí anamnézu IM, CMP nebo ICHS. V porovnání s bilaterální orchiektomií užívání GnRHa nezvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s PCa. Nicméně orchiektomie je spojena s vyšší incidencí ischemických příhod u starších pacientů s kardiovaskulární komorbiditou v anamnéze během prvního 1,5 roku od zahájení antiandrogenní terapie. Tato zjištění mohou pomoci lékařům rozhodnout o optimální kastracní strategii pro jednotlivé pacienty.

### CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial

Sinn M, Bahra M, Liersch T et al.

*J Clin Oncol* 2017; 35(29): 3330–3337. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463.



Gemcitabin je standardem péče v adjuvantní léčbě resektabilního pankreatického duktálního adenokarcinomu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC). Inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) erlotinib v kombinaci s gemcitabinem byl zkoušen při léčbě pokročilého adenokarcinomu pankreatu. Průkazem efektivity přidání erlotinibu ke standardní terapii gemcitabinem u pacientů s primárně resektabilním karcinomem pankreatu po R0 resekcí se zabývala studie CONKO-005. V této otevřené multicentrické studii byli pacienti náhodně zařazeni do jedné ze dvou studovaných skupin – jedna skupina byla léčena gemcitabinem 1 000 mg/m<sup>2</sup> den 1, 8, 15 každé 4 týdny společně s erlotinibem 100 mg jednou denně, druhá pak samotným gemcitabinem v zavedeném schématu celkem šest cyklů. Celkově bylo randomizováno 436 nemocných v období duben 2008 až červenec 2013. V průběhu studie bylo zaznamenáno 361 případů (83 %) recidivy onemocnění při mediánu sledování 54 měsíců. Medián doby bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) byl v obou ramenech shodný (gemcitabin + erlotinib 11,4 měsíce, gemcitabin 11,4 měsíce), stejně jako medián celkového přežití (overall survival – OS) (gemcitabin + erlotinib 24,5 měsíce, gemcitabin 26,5 měsíce). Byl však zaznamenán trend k delšímu OS u pacientů léčených kombinací gemcitabin + erlotinib (OS 1, 2 a 5 let u kombinace gemcitabin + erlotinib bylo 77, 53 a 25 %, u terapie gemcitabinem 79, 54 a 20 %). CONKO-005 je první studií, která zkoumala kombinaci chemoterapie a cílené léčby v adjuvantním podání u resektabilního adenokarcinomu pankreatu. Kombinační terapie gemcitabin + erlotinib při podávání po dobu 24 týdnů neprodloužila DFS ani OS proti léčbě samotným gemcitabinem.

### Prevalence of Prior Cancer Among Persons Newly Diagnosed With Cancer. An Initial Report From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

Murphy CC, Gerber DE, Pruitt SL et al.

*JAMA Oncol* 2017. In press. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3605.



Populace pacientů, kteří přežili zhoubné nádorové onemocnění, celosvětově roste. Odhaduje se, že ve Spojených státech bude do roku 2040 představovat kolem 26,1 milionu pacientů. Většina těchto nemocných je vyloučena z účasti na klinických studiích, stejně jako i z řady observačních studií. Taková praxe však podle autorů, vzhledem k nárůstu počtu těchto nemocných, není „evidence-based“. Lze očekávat, že tito pacienti mají vyšší incidenci dalších onemocnění resultujících z onkogenních vlivů, jako je kouření, obezita, HPV infekce aj., a tím i nižší přežití. Navíc, léčebný režim pro předchozí malignitu může vést k rozvoji druhého nádoru. Cílem této analýzy bylo prozkoumat prevalenci předchozího onkologického onemocnění mezi jednotlivci s nově diagnostikovaným zhoubným nádorovým onemocněním. Informace byly získány od 740 990 osob s nově diagnostikovaným zhoubným nádorem v období od ledna 2009 do prosince 2013 z populačního registru National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) z let 1975–2013. Výskyt předchozích onkologických diagnóz byl hodnocen podle věku (< 65 let a ≥ 65 let) a typu nádoru. Z 765 843 malignit, které byly diagnostikovány v letech 2009–2013, 141 021 (18,4 %) představovalo duplicitní nebo vyšší primární nádorové onemocnění. Celkově přibližně 1/4 (25,2 %) starších nemocných (≥ 65 let) a jen 11 % mladších nemocných s nově diagnostikovanou malignitou mělo v anamnéze předchozí nádor. Prevalence předchozího onkologického onemocnění se pohybovala v rozmezí 3,5–36,9 % podle věku a typu malignity. Riziko vzniku duplicitní malignity může být u některých skupin pacientů vyšší. Například u pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kteří mají také zvýšené kardiovaskulární riziko, byl zaznamenán kumulativní výskyt druhého nádoru 48,5 % v průběhu následujících 40 let přežití. Znepokojivé je, že duplicitní nádor byl ve sledované kohortě všech nemocných velmi často fatální. Více než 1/2 pacientů (55 %) na něj zemřela, zatímco na první typ malignity zemřelo pouze 13 % nemocných. Mezi mladšími pacienty zahrnovaly nejčastější typy předchozích malignit myeloidní leukemii (24,8 %); karcinom anu a rekta (18,2 %); děložního čípku a dalších ženských pohlavních orgánů (např. vagina, vulva, 15,0 %); plic a průdušnice (14,6 %). U starších pacientů byly nejčastější předchozí malignitou maligní melanom (36,9 %), myeloidní leukemie (36,9 %), sarkomy (34,0 %) a zhoubné nádory močového měchýře a urotraktu (32,5 %). Autoři připomínají nutnost pátrat po dalších malignitách při dispenzarizaci primárních tumorů a vyzývají klinické lékaře a zkoušející klinických studií, aby přezkoumali současnou politiku vyloučení mnoha z vhodných pacientů s anamnézou předchozího invazivního karcinomu v raném stadiu z účasti na klinických studiích. Pochopení povahy a dopadu předchozího onkologického onemocnění je rozhodující pro depistáž dalších primárních tumorů a generalizaci výsledků klinických studií do běžné klinické praxe.

Článek vybrala a komentovala  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno