

Aktuality z odborného tisku

Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al.

N Engl J Med 2017; 377(23): 2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.



Není mnoho informací o tom, zda je současná hormonální antikoncepce spojena se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. V této dánské studii autoři vyhodnotili souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a rizikem vzniku invazivního karcinomu prsu. Výzkum zahrnul všechny ženy v Dánsku ve věku 15–49 let, které neměly karcinom nebo žilní tromboembolismus, a které nebyly léčeny pro neplodnost. Informace byly získány z celostátních zdravotnických registrů. Mezi 1,8 milionem žen, které byly sledovány v průměru 10,9 roku (celkem 19,6 milionu osobolet), se vyskytlo 11 517 případů karcinomu prsu. Ve srovnání se ženami, které nikdy neužívaly hormonální antikoncepci, bylo relativní riziko vzniku karcinomu prsu mezi všemi stávajícími a nedávnými uživatelkami hormonální antikoncepce 1,20 (95% CI 1,14–1,26). Toto riziko se zvýšilo z 1,09 (95% CI 0,96–1,23) při užívání méně než 1 rok na 1,38 (95% CI 1,26–1,51) při více než 10 letech užívání ($p = 0,002$) hormonální antikoncepce. Po přerušení hormonální antikoncepce bylo riziko karcinomu prsu stále vyšší u žen, které užívaly hormonální antikoncepci po dobu 5 let a více, než u žen, které hormonální antikoncepci neužívaly vůbec. Odhady rizik související se současným nebo nedávným užíváním různých perorálních kombinací (estrogen-progestin) antikoncepce se pohybovaly mezi 1,0 a 1,6. Ženy, které měly implantováno intrauterinní tělíčko pouze s progestinem, měly také vyšší riziko karcinomu prsu než ženy, které nikdy hormonální antikoncepci neužívaly (relativní riziko 1,21; 95% CI 1,11–1,33). Celkový absolutní nárůst karcinomu prsu diagnostikovaný mezi uživatelkami jakékoli hormonální antikoncepce byl 13 (95% CI 10–16) na 100 000 osobolet nebo přibližně 1 karcinom prsu na každých 7 690 žen užívajících hormonální antikoncepci po dobu 1 roku. Riziko vzniku karcinomu prsu tak bylo vyšší u žen, které v současnosti nebo nedávno užívaly hormonální antikoncepci, než u žen, které nikdy hormonální antikoncepci neužívaly, a toto riziko stoupalo s dobou užívání; zvýšení absolutního rizika však bylo dle autorů malé.

Association of Cell-Free DNA Tumor Fraction and Somatic Copy Number Alterations with Survival in Metastatic Triple-negative Breast Cancer

Stover DG, Parsons HA, Ha G et al.

J Clin Oncol 2018; JCO2017760033. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0033.



Volná cirkulující DNA (circulating free DNA – cfDNA) nabízí potenciál pro minimálně invazivní hodnocení genomových nádorových profilů bez nutnosti provedení tkáňové biopsie a mohla by být využita ke stanovení prognózy pacienta. Triple-negativní karcinom prsu (triple negative breast cancer – TNBC) je charakterizován méně mutacemi, ale rozsáhlými změnami počtu somatických kopií (somatic copy number alterations – SCNAs). V rámci této analýzy se autoři snažili vyhodnotit SCNAs v metastatickém TNBC výhradně pomocí cfDNA a zjistit, zda je frakce cfDNA nádoru spojena s celkovým přežíváním v metastatickém stádiu TNBC. Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii 164 pacientek s biopsicky prokázaným metastatickým TNBC, které byly léčeny předchozí chemoterapií v (neo)adjuvantní nebo metastatické indikaci. Bez předchozích znalostí mutací nádorů byla určena nádorová frakce cfDNA u 96,3 % pacientů a SCNAs u 63,9 % pacientů. Některé SCNAs byly častější v metastatických TNBC v porovnání k primárním TNBC. Předem určená prahová hodnota frakce cfDNA ≥ 10 % byla spojena se signifikantně horším přežitím (medián, 6,4 vs. 15,9 měsíce) a zůstala signifikantně nezávislá na klinicko-patologických faktorech (HR 2,14; 95% CI 1,4–3,8; $p < 0,001$). Tato studie představuje největší genomovou charakterizaci metastatického TNBC výhradně v podobě cfDNA. Hodnocení nádorové frakce cfDNA bylo proveditelné u téměř všech pacientů a nádorová frakce ≥ 10 % byla spojena se signifikantně horším přežíváním u této skupiny pacientek s metastatickým triple-negativním karcinomem prsu.

Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAFV600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer

Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al.

J Clin Oncol 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.



V této studii byl sledován efekt kombinace dabrafenib/trametinib u BRAF V600E mutovaného anaplastického karcinomu štítné žlázy, který je sice vzácným, nicméně velmi agresivním onemocněním se špatnou prognózou a prakticky neefektivní systémovou terapií. Ve studii bylo zařazeno 16 pacientů s anaplastickým karcinomem štítné žlázy s BRAF V600E mutací, kteří byli léčeni

dabrafenibem 150 mg 2× denně a trametinibem 2 mg 1× denně až do nepříjemné toxicity, progresse onemocnění nebo úmrtí. Medián sledování byl 47 týdnů (4–120 týdnů). Všichni pacienti byli v předchozím ozáření a/nebo absolvovali operační zákrok a šest z nich bylo léčeno systémovou terapií. Celková odpověď byla 69 % (11 z 16, 95% CI 41–89%). Medián délky trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) a celkového přežití (overall survival – OS) nebyl dosažen, byly však odhadnuty ve 12 měsících na 90, 79 a 80 % resp. Častými nežádoucími účinky byly únava (38 %), teplota (37 %) a nevolnost (35 %). Dabrafenib plus trametinib je dle autorů první režim, u něhož bylo prokázáno, že má silnou klinickou aktivitu u anaplastického karcinomu štítné žlázy s BRAF V600E mutací a současně je dobře tolerován.

The Commensal Microbiome is Associated with Anti-PD-1 Efficacy in Metastatic Melanoma Patients

Matson V, Fessler J, Bao R et al.

Science 2018; 359(6371): 104–108. doi: 10.1126/science.aao3290.



Imunoterapie založená na anti-PD-1 protilátkách prokázala významný efekt u pacientů s maligním melanomem, zdá se ale, že z ní benefituje pouze určitá skupina nemocných. Mezi proměnné, které by mohly přispět k interakční heterogenitě, patří rozdílné složení mikrobiomu nemocných, u kterého bylo prokázáno, že ovlivňuje protinádorovou imunitu a imunoterapii u preklinických myších modelů. V rámci této studie byly analyzovány vzorky stolice u pacientů s metastazujícím melanomem před imunoterapeutickou léčbou, prostřednictvím sekvenování 16S ribozomální RNA, metagenomického sekvenování (shotgun – brokovnice) a kvantitativní polymerázové řetězové reakce, pro vybrané bakterie. Byla pozorována významná souvislost mezi komensálním mikrobiálním složením a klinickou odpovědí. Mezi bakteriálními druhy, které byly nejvíce zastoupeny u pacientů s odpovědí na léčbu, patřily *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* a *Enterococcus faecium*. Rekonstituce myši fekálním materiálem od pacientů, kteří reagují na léčbu, může vést ke zlepšení kontroly nádorů, ke zvýšení odpovědi T buněk a k větší účinnosti léčby anti-PD1. Tyto výsledky naznačují, že komensální mikrobiom může mít dopad na protinádorovou imunitu u pacientů se zhoubnými nádory.

Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial

Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al.

J Clin Oncol 2018; JCO2017747352. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352.



Cabozantinib, tyrozinkinázový inhibitor VEGFR, MET, AXL a dalších tyrozinkináz, které mají vztah k nádorovému růstu, prodloužil, ve studii fáze III nazvané METEOR, přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS), celkové přežití (overall survival – OS) a míru objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny (renal cell carcinoma – RCC) po předchozí terapii cílené na receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor. Vzhledem k tomu, že kostní metastázy jsou spojeny se zvýšenou morbiditou u těchto nemocných, byly v rámci této studie analyzovány výsledky podskupiny pacientů s metastatickým postižením skeletu. Celkem 658 pacientů bylo náhodně rozděleno v poměru 1 : 1 k léčbě cabozantinibem v dávce 60 mg nebo everolimem v dávce 10 mg denně. U pacientů s kostními metastázami (cabozantinib n = 77, everolimus n = 65) představovaly průměrné hodnoty PFS 7,4 měsíce u cabozantinibu v porovnání s 2,7 měsíce u everolimu (HR 0,33; 95% CI 0,21–0,51). Medián OS byl také prodloužen v rameni s cabozantinibem (20,1 vs. 12,1 měsíce, HR 0,54; 95% CI 0,34–0,84) a ORR byla i zde vyšší (17 vs. 0 %). Množství výskytu skeletálních příhod bylo 23 % v rameni s cabozantinibem a 29 % v rameni s everolimem. Změny kostních biomarkerů byly u cabozantinibu vyšší než v rameni s everolimem. Celkové bezpečnostní profily cabozantinibu a everolimu u pacientů s kostními metastázami byly shodné s bezpečnostními profily pozorovanými u pacientů bez kostních metastáz. Léčba cabozantinibem představuje u pacientů s pokročilým RCC a kostními metastázami tedy dobrou volbu.

Detection and Localization of Surgically Resectable Cancers with a Multi-analyte Blood Test

Cohen JD, Li L, Wang Y et al.

Science 2018; pii: eaar3247. doi: 10.1126/science.aar3247.



Dřívější detekce zhoubných nádorů se zdá být klíčovou k redukci úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění. V časopise *Science* byl aktuálně publikován text, který dle autorů dokáže detekovat osm běžných typů malignit pomocí posouzení hladin cirkulujících proteinů a mutací volné DNA. Tento test, nazvaný CancerSEEK, byl zkoušen u 1 005 pacientů s nemetastatickými, klinicky dia-

agnostikovanými karcinomy vaječníků, jater, žaludku, pankreatu, jícnu, kolorekta, plic, prsu a u 812 zdravých dobrovolníků. Pozitivita testu byla v průměru u 70 % z osmi typů malignit. Citlivost se pohybovala v rozmezí 69–98 % pro detekci pěti typů karcinomů (ovaríí, jater, žaludku, pankreatu a jícnu), pro které neexistují žádné screeningové testy pro osoby s průměrným rizikem. Principem této nové metody je kombinace detekce různých mutací volné DNA v 16 genech spolu s analýzou hladin osmi proteinových biomarkerů, a to CA 125, CEA, CA 19-9, prolaktin, růstový faktor pro hepatocyty (hepatocyte growth factor receptor – HGF), osteopontin, myeloperoxidáza a tkáňový inhibitor metalloproteinázy 1. Medián senzitivity metody CancerSEEK byl 73 % pro stadium II, 78 % pro stadium III a 43 % pro stadium I. Pro stadium I byla nejvyšší senzitivita pro nádory jater (100 %) a nejnižší pro nádory jícnu (20 %). Specificita testu byla > 99 %, pouze 7 z 812 zdravých kontrol bylo pozitivních. Dle autorů by náklady na tento test neměly být vyšší než 500 \$.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

Původní práce
Přehled
Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2018.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise *Klinická onkologie* 1/2019.

Nejlepší práce v každé kategorii bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu *Klinická onkologie* <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise *Klinická onkologie*?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica čechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis *Klinická onkologie* patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner

