

Aktuality z odborného tisku

CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer

He W, Grassmann F, Eriksson M et al.

J Clin Oncol 2020; 38(6): 548–557. doi: 10.1200/JCO.19.01535.



Zkoumat souvislost mezi genotypem CYP2D6, přerušením léčby tamoxifenem (TAM) a prognózou karcinomu prsu si dala za úkol prospektivně-retrospektivní studie spojující údaje z klinického registru karcinomu prsu, švédského registru předepsaných léčiv a z dotazníků. Genotypizace CYP2D6 byla provedena u 1 309 pacientek s karcinomem prsu, které byly léčeny TAM a byly diagnostikovány od roku 2005 do roku 2012. Tyto nemocné byly klasifikovány jako špatní, střední, normální nebo ultrarychlí metabolizátoři CYP2D6. V rámci studie bylo analyzováno, zda byla aktivita metabolizátora spojena s ukončením léčby TAM a jaká byla prognóza nemocných. Míra ukončení léčby TAM po 6 měsících mezi špatnými, středními, normálními a ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 byla 7,1; 7,6; 6,7 a 18,8 %. Byla nalezena souvislost ve tvaru křivky U mezi stavem metabolizátora CYP2D6 a úmrtností specifickou pro karcinom prsu s upravenými poměry rizik 2,59 (95% CI 1,01–6,67) pro špatné, 1,48 (95% CI 0,72–3,05) pro střední, 1 (referenční) pro normální a 4,52 (95% CI 1,42–14,37) pro ultrarychlé metabolizátory CYP2D6. Závěrem autoři uvádějí, že po podání standardní dávky TAM mají jak špatní, tak ultrarychlí CYP2D6 metabolizátoři TAM horší prognózu karcinomu prsu ve srovnání s pacienty s normálním metabolismem TAM.

Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: a Phase III Randomized Controlled Trial

Malone S, Roy S, Eapen L et al.

J Clin Oncol 2020; 38(6): 593–601. doi: 10.1200/JCO.19.01904.



Dávkově eskalovaná radioterapie (RT) s androgen-deprivační terapií (ADT) je standardní léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty. Optimální načasování těchto terapií však zatím není jasné. Tato studie fáze III porovnávala neoadjuvantní vs. konkomitantní zahájení ADT v kombinaci s RT prostaty. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s Gleasonovým skóre ≤ 7 , klinickým stadiem T1b–T3a a prostatickým specifickým antigenem < 30 ng/ml, kteří byli náhodně zařazeni do ramene s neoadjuvantní ADT po dobu 6 měsíců počínaje 4 měsíci před RT, nebo konkomitantní a adjuvantní ADT po dobu 6 měsíců začínající současně s RT. Celkově bylo do neoadjuvantní ($n = 215$) nebo konkomitantní ($n = 217$) skupiny náhodně zařazeno 432 pacientů. V 10 letech byla míra přežití bez biochemického relapsu (biochemical relapse-free survival – bRFS) pro obě skupiny 80,5 %, resp. 87,4 %. Míra 10letého celkového přežití (overall survival – OS) činila 76,4 %, resp. 73,7 %. Mezi oběma skupinami nebyl žádný významný rozdíl v bRFS ($p = 0,10$) nebo OS ($p = 0,70$). Ve vztahu k neoadjuvantní skupině byl poměr rizika pro konkomitantní skupinu 0,66 (95% CI 0,41–1,07) pro bRFS a 0,94 (95% CI 0,68–1,30) pro OS. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve 3letém výskytu pozdních nežádoucích účinků RT ≥ 3 . stupně gastrointestinální (2,5 vs. 3,9 %) nebo genitourinární toxicity (2,9 vs. 2,9 %). V této studii nebyl statisticky významný rozdíl v bRFS mezi těmito dvěma léčebnými skupinami. Podobně nebyl pozorován žádný rozdíl v OS nebo v pozdních komplikacích souvisejících s toxicitou RT. Na základě těchto výsledků jsou jak neoadjuvantní, tak i konkomitantní zahájení krátkodobé ADT s RT adekvátním standardem péče o pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty.

Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: a Randomized Phase III Trial

Kim HA, Lee JW, Nam SJ et al.

J Clin Oncol 2020; 38(5): 434–443. doi: 10.1200/JCO.19.00126.



Přidání suprese ovariálních funkcí (ovarian function suppression – OFS) po dobu 5 let k tamoxifenu (TAM) pro léčbu premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu po dokončení chemoterapie má příznivé účinky na přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS). Tato studie hodnotila účinnost přidání 2 let OFS k TAM u pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu, které po chemoterapii zůstávají v premenopauzálním stavu. Do studie bylo zařazeno 1 483 premenopauzálních žen (ve věku ≤ 45 let) s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory, které byly léčeny operací a absolvovaly adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii. Funkce vaječníků byla hodnocena každých 6 měsíců po dobu 2 let na základě hladin hormonů stimulujících folikuly a anamnézy vaginálního krvácení. Pokud byla ovariální funkce při každé návštěvě potvrzena

jako premenopauzální, byla pacientka náhodně randomizována k dokončení léčby 5 let s TAM samostatně (pouze TAM), nebo 5 let TAM s OFS po dobu 2 let, která zahrnovala měsíční podávání goserelinu (TAM + OFS). Analyzováno bylo 1 282 pacientek. Odhadovaná 5letá míra DFS byla 91,1 % ve skupině TAM + OFS a 87,5 % ve skupině pouze TAM (poměr rizik 0,69; 95% CI 0,48–0,97; $p = 0,33$). Odhadovaná celková 5letá míra přežití byla 99,4 % ve skupině TAM + OFS a 97,8 % ve skupině pouze TAM (poměr rizika 0,31; 95% CI 0,10–0,94; $p = 0,029$). Přidání OFS v délce 2 let k TAM významně zlepšilo DFS ve srovnání s TAM samotným u pacientek, které zůstaly premenopauzální nebo u nichž došlo po chemoterapii k obnově funkcí vaječníků.

Mutational Signature in Colorectal Cancer Caused by Genotoxic pks+ *E. Coli*

Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Huber AR et al.

Nature 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.



Nový výzkum naznačuje, že jeden z kmenů bakterie *Escherichia coli* se může podílet na vývoji kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC). Toto zjištění může v budoucnu vést k novým diagnostickým přístupům, ale prozatím vědci varují, že užívání probiotik – z nichž některé obsahují kmeny *E. coli* vylučující toxiny – nemusí být tak dobrý nápad. V této analýze se vědci zaměřili na konkrétní kmen *E. coli*, který produkuje toxin kolibaktin, protože se tento kmen vyskytuje častěji ve vzorcích stolice lidí s CRC než ve vzorcích stolice zdravých jedinců. Je již známo, že kolibaktin způsobuje poškození DNA v buňkách *in vitro* a toxin by mohl dělat totéž se střevními buňkami. V průběhu zkoumání vědci vyvinuli malé repliky střevní tkáně a tuto kultivovanou tkáň vystavili toxinu secernovanému kmenem *E. coli*. Kolibaktin a podobné genotoxiny poškozují lidskou DNA ve specifickém vzoru mutace nebo tzv. podpisu, což bylo pozorováno také u karcinogenů, jako je tabákový kouř a ultrafialové záření. Následně autoři zjistili, že tyto bakterie vyvolaly jedinečný vzorec mutací v DNA lidských buněk, zatímco jiné kmeny *E. coli* ne. Tým poté analyzoval tkáň z více než 5 500 vzorků nádorů odebraných pacientům s CRC v Nizozemí a Velké Británii a našel stejný jedinečný vzor mutací u přibližně 5 % nádorů. S rozvojem CRC byly spojeny různé druhy střevní mikrobioty, ale nebylo prokázáno, že bakterie hrají přímou roli při výskytu onkogenních mutací. Tato studie popisuje zřetelný mutační podpis v CRC a naznačuje, že základní mutační proces je přímo výsledkem minulé expozice bakteriím nesoucím kód patogenicity produkující kolibaktin.

Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: a Nationwide Analysis in China

Liang W, Guan W, Chen R et al.

Lancet Oncol 2020; 21(3): 335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.



Celý svět v současné době zažívá pandemii nového betakoronaviru známého jako SARS-CoV-2 – COVID-19. Na rozdíl od těžkého akutního respiračního selhání bylo u koronaviru na Středním východě více úmrtí na COVID-19 způsobeno syndromem vícečetné orgánové dysfunkce než respiračním selháním, což lze přičíst rozšířené orgánové distribuci enzymu konvertujícího angiotenzin II, což je funkční receptor pro SARS-CoV-2. Pacienti se zhoubným nádorem jsou z důvodu imunosuprese náchylnější k infekci než jedinci bez něj. K 31. lednu 2020 byly analyzovány případy z 575 nemocnic ve 31 krajských správních regionech Číny. Laboratorní diagnóza potvrdila akutní respirační onemocnění COVID-19 a všichni takto diagnostikovaní pacienti byli hospitalizováni, 18 (1 %; 95% CI 0,61–1,65) z 1 590 případů COVID-19 mělo anamnézu malignity, což se zdá být vyšší než výskyt v celkové čínské populaci. Nejčastějším typem byl zhoubný nádor plic (5 [28 %] z 18 pacientů). Čtyři (25 %) ze 16 pacientů podstoupili chemoterapii nebo chirurgický zákrok v uplynulém měsíci a dalších 12 (25 %) bylo v rutinním sledování. Ve srovnání s pacienty bez malignity byli pacienti s malignitou starší (medián 63,1 roku [SD 12,1] vs. 48,7 roku [SD 16,2]), s větší pravděpodobností kouření v anamnéze (4 [22 %] z 18 pacientů vs. 107 [7 %] z 1 572 pacientů) a měli závažnější výchozí CT nález (17 [94 %] z 18 pacientů vs. 1 113 [71 %] z 1 572 pacientů). Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v pohlaví, jiných výchozích symptomech či jiných komorbiditách. U pacientů s malignitou bylo pozorováno vyšší riziko závažných komplikací ve srovnání s pacienty bez neoplazie (7 [39 %] z 18 pacientů vs. 124 [8 %] z 1 572 pacientů; $p = 0,0003$). Pacienti se zhoubným nádorem plic neměli vyšší pravděpodobnost závažných příhod ve srovnání s pacienty s jinými typy malignit (1 [20 %] z 5 pacientů s karcinomem plic vs. 8 [62 %] ze 13 pacientů s jinými typy malignity; $p = 0,294$). Klinický stav pacientů s malignitou se zhoršoval rychleji než těch bez malignity (medián času do závažných událostí 13 dnů [IQR 6–15] vs. 43 dnů [20 – nebylo dosaženo]; $p < 0,0001$; poměr rizik 3,56; 95% CI 1,65–7,69). Autoři zjistili, že pacienti se zhoubným nádorem mohou mít vyšší riziko nákazy virem COVID-19 než jedinci bez něj. Nemocní s malignitou měli horší léčebné výsledky COVID-19 než ti bez malignity. Závěrem tedy navrhuji tři hlavní strategie pro pacienty se zhoubným nádorovým onemocněním s COVID-19. V endemických oblastech by mělo být zváženo odložení adjuvantní chemoterapie nebo elektivní chirurgie u stabilních pacientů. Měla by být přijata přísnější doporučení o osobní ochraně u pacientů se zhoubným nádorem. Je třeba zvážit intenzivnější dohled nebo léčbu, pokud jsou pacienti s malignitou infikováni SARS-CoV-2, zejména u starších nemocných nebo pacientů s jinými komorbiditami.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno