

Novinky z odborných časopisů

Zajímavé zprávy vybírá Janet Frickerová

Statiny zvyšují přežití pacientů s kolorektálním karcinomem

■ *Journal of Clinical Oncology*

Výsledky rozsáhlé populační kohortové studie ukázaly, že podávání statinů pacientům s diagnózou kolorektálního karcinomu je spojeno s delší dobou přežití. Studie, již finančně podpořila Northern Ireland Public Health Agency, také prokázala existenci vztahu mezi dávkou a klinickou odpovědí, s výraznějším zlepšením průběhu u onkologických pacientů užívajících statiny déle než jeden rok.

Přibývající preklinické poznatky ukazují, že statiny, které se široce využívají v léčbě a prevenci koronárních srdečních chorob, mají také protinádorové účinky: inhibují buněčnou proliferaci, spouštějí apoptózu buněk a inhibují angiogenezi. Epidemiologické studie z poslední doby prokázaly u pacientů užívajících statiny snížení rizika rekurence rakoviny prsu a prostaty a snížení úmrtnosti.

Ve zmiňované studii zkoumal Chris Cardwell a jeho kolegové ze severoirské Queen's University v Belfastu účinek statinů v kohortě 7657 pacientů, u nichž byl mezi lety 1998 až 2009 diagnostikován kolorektální karcinom stádia I a II. Kohorta byla získána z Národního úložiště onkologických dat (zahrnujícího britské onkologické registry) a byla analyzována v souvislosti s lékovými záznamy získanými z United Kingdom Clinical Prac-

tice Research Datalink a údaji o mortalitě z Národního statistického úřadu. Časově závislý Coxův regresní model vzal v úvahu potenciální zkreslující faktory, zahrnující rok stanovení diagnózy, věk v okamžiku stanovení diagnózy, pohlaví, stádium karcinomu, chirurgické zásahy v rozmezí šesti měsíců, radioterapie v rozmezí šesti měsíců, lokalizaci nádoru (tlusté střevo či konečník), komorbiditu před diagnózou, užívání dalších léků (včetně nízkých dávek aspirinu, inhibitorů ACE a metforminu).

Výsledky ukázaly snížení celkové úmrtnosti na kolorektální karcinom u pacientů užívajících statin o 28 % ve srovnání s pacienty, kteří ho neužívali (HR=0.72, 95%CI 0.64–0.81). Snížení úmrtnosti u pacientů užívajících statin méně než jeden rok dosáhlo hodnoty 21 % (HR=0.79, 95%CI 0.68–0.93), zatímco u těch, kdo statin užívali déle než jeden rok, se úmrtnost snížila o 35 % (HR=0.65, 95%CI 0.56–0.77).

Tyto asociace byly mírně výraznější u mužů než u žen: u mužů dosáhl upravený poměr rizika hodnoty 0.64 (95%CI, 0.52–0.78), zatímco u žen 0.85 (95%CI, 0.66–1.09), rozdíly však nebyly statisticky významné (hodnota P=0.50). Mírně výraznější asociace byly zjištěny také u pacientů s hodnotou BMI vyšší než 25 kg/m² (HR=0.68) v porovnání s pacienty s hodnotou BMI nižší než 25 kg/m² (HR=0.85). Rozdíly však opět nebyly statisticky významné (hodnota P=0.13).

„V této rozsáhlé, populační kohortě pacientů s kolorektálním karcinomem byla nalezena statistická asociace mezi užíváním statinu v návaznosti na dia-

gnózu kolorektálního karcinomu a delší dobou dožití,“ shrnuje závěry studie autor a dodává, že potenciální rozdíly v asociaci mezi statiny a úmrtím na onkologické onemocnění na základě BMI a pohlaví si zaslouží další zkoumání.

Autor také připomíná, že než bude možné doporučit randomizované kontrolované studie statinů jako adjuvantní onkologické terapie, musí být statistická asociace potvrzena v rozsáhlých a dobře provedených observačních studiích. V současné době probíhá studie náhodně vybírající pacienty s kolorektálním karcinomem stádia II a III, kteří dostávají statiny, a sleduje se jejich působení na prevenci vzniku polypů. Tato studie „možná přinese další poznatky o možnostech uplatnění statinů v onkologické léčbě“.

■ C Cardwell, B Hicks, C Hughes et al. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: A population-based cohort study. *JCO* October 1 2014, 32:177-83.

Optimální délka antikoagulační léčby u onkologických pacientů s DVT

■ *Journal of Clinical Oncology*

Studie DACUS ukázala, že u onkologických pacientů s hlubokou žilní trombózou (DVT) léčených heparinem s nízkou molekulovou hmotností (LMWH) absence reziduální žilní trombózy (RVT) charakterizuje pacienty

s nízkým rizikem rekurence trombotické příhody.

U onkologických pacientů představuje žilní tromboembolie (VTE) častou komplikaci, avšak léčba DVT a plicní embolie se vzhledem k vysokému riziku opakovaných příhod a hemoragií považuje za obtížnou. Uvádí se, že LMWH je mnohem účinnější než léčba antagonisty vitamínu K. Z tohoto důvodu se LMWH doporučuje jako lék první volby u onkologických pacientů trpících akutní VTE.

Trebaže doporučení obvykle uvádějí, že onkologičtí pacienti trpící DVT by měli být léčeni minimálně šest měsíců, nezakládají se tato tvrzení na výsledcích randomizovaných klinických studií. U neonkologických pacientů byly doporučeny snadno zjištělé markery, jako je RVT a vyšetření D-dimerů, díky nimž je možné provést bezpečné ukončení léčby antagonisty vitamínu K v rozmezí tří až šesti měsíců po zjištění DVT.

Sergio Siragusa s kolegy z Università degli Studi v italském Palermu hodnotil v rámci studie DACUS využití RVT jako prostředku k určení optimální délky antikoagulační léčby onkologických pacientů s DVT dolních končetin. Výskyt RVT, měřený kompresní ultrazvukovou metodou, je odrazem žilního městnání a poškození cévní stěny, což jsou důležité faktory v patogenezi žilní trombózy.

V rámci této studie, probíhající mezi říjnem 2005 a dubnem 2010, se zjišťoval výskyt RVT u 347 onkologických pacientů s první epizodou DVT a léčených LMWH po dobu šesti měsíců.

V dalším kroku bylo randomizováno 242 pacientů se zjištěnou RVT do skupiny, u níž léčba LMWH pokračovala po dobu dalších šesti měsíců (skupina A1, počet=119), a skupiny pacientů, u nichž se léčba ukončila (skupina A2, počet=123). U pacientů, u nichž se RVT nezjistila, byla léčba LMWH zastavena (skupina B, počet=105).

Výsledky prokázaly rekurenci VTE u dvaceti dvou pacientů ze 119 ve skupině A1 (kde pokračovala léčba LMWH), zatímco ve druhé skupině, A2 (kde byla léčba ukončena), došlo k rekurenci u dvaceti sedmi ze 123 pacientů. Z toho vyplývá hodnota kori-

govaného poměru rizik pro skupinu A1 vůči skupině A2 1.37 (95%CI 0.7–2.5; P=0.311). Z celkového počtu sto pěti pacientů ze skupiny B u tří z nich došlo k rekurenci VTE, z čehož vyplývá hodnota korigovaného poměru rizik skupiny A1 vůči skupině B 6.0 (95%CI 1.7–21.2; P=0.005).

„Naše výsledky ukazují, že po šestiměsíční standardní léčbě DVT pomocí LMWH charakterizuje absence RVT onkologické pacienty s nízkým rizikem rekurence trombotických příhod,“ píše autoři studie a dodávají, že testování na RVT může pomoci vybrat pacienty, pro něž je vhodnější kratší doba antikoagulační léčby.

Punam Rama a Mark Levine z Henson Research Center v ontarijském městě Hamilton ve svém doprovodném komentáři píše: „Pro určení možnosti využít testování onkologických pacientů s VTE na RVT jako vodítka k určení optimální délky antikoagulační léčby je nezbytný další výzkum... Optimální délka antikoagulační léčby zůstává prozatím otevřenou otázkou.“

■ M Napolitano, G Saccullo, A Malato et al. Optimal duration for low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis. *JCO* November 10, 2014;3607-12.

■ P Rama, M Levine. How long to treat acute venous thrombosis in cancer: can treatment be personalized? *Ibid*, s. 3586-87.

CT s nízkou dávkou záření je v případě karcinomu plic nákladově efektivní

■ *Journal of Thoracic Oncology*

Výsledky studie Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer ukázaly, že průměrné náklady na vyšetření pacientů s vysokým rizikem vzniku karcinomu plic počítačovou tomografií s nízkou dávkou záření sečtené s průměrnými náklady na léčbu, jako je např. chirurgický zásah, jsou nižší než průměrné náklady na léčbu pacientů s pokročilým stádiem karcinomu plic.

Screeningové programy jsou založeny na hypotéze, že karcinom plic je možné léčit, pokud jej zjistíme v raném stádiu. Mezi jejich výhody má patřit nejenom snížená mortalita, ale také skutečnost, že umožňují vyhnout se potenciálně nákladné léčbě pokročilého plicního karcinomu spojené s malou pravděpodobností úspěchu. Vzhledem k tomu, že zhruba 8,6 miliónu lidí v USA splňuje podmínky začlenění do National Lung Screening Trial, studie založené na věku a historii kouření, mohly by náklady na národní screeningové programy být poměrně vysoké.

Mezi zářím 2008 a prosincem 2011 proběhla v sedmi velkých kanadských městech veřejná kampaň. Inzeráty v novinách, rádiu a lékárnických ordinacích se obracely na osoby s vysokým rizikem vzniku plicního karcinomu vzhledem k věku a historii kouření. Dobrovolníci, u nichž se díky webovému predikčnímu nástroji zjistilo dvouprocentní či vyšší riziko vzniku karcinomu v průběhu tří let, byli vyzváni, aby se zapojili do studie.

Celkem bylo získáno 2537 vhodných účastníků, u nichž byly naplánovány dva screeniny s použitím CT s nízkou dávkou záření: CT-S-1 při vstupu do studie a CT-S-2 po dvanácti měsících. Podezřelé plicní uzly byly podrobeny dalšímu zkoumání, jež mohlo zahrnovat diagnostické zobrazovací metody, bronchoskopii, perkutánní biopsii nebo chirurgické procedury.

V období třiceti měsíců uplynulých od CT-S-1 bylo zjištěno a potvrzeno 83 případů karcinomu plic, přičemž 67 % z nich tvořili pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) stádia IA a 75 % pacienti s NSCLC v raném stádiu (I či II).

Výsledky studie ukazují, že průměrné náklady na jednoho pacienta, které zahrnují alespoň dvě vyšetření CT s nízkou dávkou záření ročně a nezbytné další sledování či další vyšetření CT u osob, u nichž se plicní karcinom neprokázal, dosáhly hodnoty 453 amerických dolarů za celé období studie, zatímco u pacientů s karcinomem plic byly náklady 2248 dolarů. Průměrné náklady zahrnující náklady na diagnostiku, chirurgické zákroky s kurativním záměrem a dva roky sledování dosáhly hodnoty 33 344 amerických dolarů na jednoho pacienta s dia-

gnostikovaným karcinomem plic, zatímco náklady na jednoho pacienta s plicním karcinomem v pokročilém stádiu, zahrnující chemoterapii, radioterapii a podpůrnou léčbu ($P=0.061$), dosáhly hodnoty 47 792 dolarů.

„Jde o první prospektivní studii – analýzu využití potenciálních zdrojů a nákladů screeningu karcinomu plic, jejichž výsledky lze využít v programech analýzy efektivity nákladů (CEA),“ tvrdí autoři. „Screening plicního karcinomu se stává významným politickým tématem a nutně potřebujeme přesné informace o nákladech a výhodách s ním spojených, abychom je mohli začlenit do budoucích modelů efektivity nákladů a veřejné diskuse.“

■ S Cressman, S Lam, N Tammemagi et al. Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada. *J Thorac Oncol* Oct 2014, 9:1449-58.

Studie stanovuje minimální počet ezofagektomií ve specializovaných centrech

■ *Annals Surgical Oncology*

Studie financovaná Nizozemskou onkologickou společností zjistila, že každé specializované centrum musí ročně provést nejméně 40–60 ezofagektomií, aby dosáhlo nejvyšší, dvouleté míry přežití pacientů.

Chirurgická resekce představuje základní kámen kurativní léčby karcinomu jícnu. Přesvědčivé důkazy ukazují, že u pacientů se dosahuje lepších krátko- i dlouhodobých výsledků, pokud jsou operováni ve specializovaných centrech, kde se každoročně provádí velké množství chirurgických zákroků. V současné literatuře však nalezneme více různých specifikací výrazu „velké množství“, které se pohybují od pěti do šestaosmdesáti případů resekce karcinomu jícnu ročně. Zatím nebyl nalezen konsensus, jenž by

specifikoval, které centrum lze považovat za provádějící „velké množství“ příslušných chirurgických zákroků.

Daniel Henneman a Johan Dikken z Leiden University Medical Centre v Nizozemsku se ve zmiňované studii pokoušejí vytyčit smysluplnou „hraniční mez“ ročního počtu ezofagektomií v jednom centru. Výsledný vztah mezi ročním počtem provedených operací a jejich výsledkem byl stanoven prostřednictvím Coxovy regresní analýzy dat, získaných z Nizozemského onkologického registru o 10 025 pacientech, kteří v letech 1989 až 2009 podstoupili ezofagektomii. Počet operací se pohyboval v rozmezí jedna až osmdesát tři operací ročně a v průběhu času narůstal.

Výsledky ukazují, že vůči centřům provádějícím dvacet resekcí ročně (výchozí hodnota) mají zařízení se čtyřiceti resekce ročně poměr rizika šestiměsíční mortality 0.73 (95%CI 0.65–0.83), zařízení s padesáti resekce ročně mají poměr rizika 0.68 (95%CI 0.6–0.78), zařízení s šedesáti resekce ročně mají poměr rizika 0.67 (95%CI 0.58–0.77) a konečně zařízení se sedmdesáti resekce ročně mají poměr rizika 0.67 (95%CI 0.54–0.83).

Po dvou letech byl v porovnání s centry provádějícími dvacet resekcí ročně poměr rizika pro šestiměsíční mortalitu u center se čtyřiceti resekce ročně 0.88 (95%CI 0.83–0.93), u center s padesáti resekce ročně 0.86 (95%CI 0.79–0.93), u center s šedesáti resekce ročně 0.85 (95%CI 0.71–1.05) a konečně u center se sedmdesáti resekce ročně 0.86 (95%CI 0.71–1.05).

„Tato studie prokázala kontinuální nelineární snižování poměru rizika šestiměsíční a dvouleté mortality až do počtu 40–60 ezofagektomií ročně, což naznačuje, že směřování těchto operací do center provádějících 40–60 resekcí ročně může zlepšit šestiměsíční mortalitu a dvouleté přežití,“ shrnují autoři závěry studie. Dodávají, že tyto závěry lze využít ve snahách o národní a regionální centralizaci ezofagektomií po celém světě.

■ D Henneman, J Dikken, H Putter et al. Centralization of esophagectomy: How far should we go? *Ann Surg Oncol* December 2014, 21:4068-74.

PET-CT je v případě folikulárního lymfomu přesnější než standardní CT

■ *Lancet Haematology*

Souhrnná analýza tří klinických studií došla k závěru, že pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie (PET-CT) je přesnější metodou predikce přežití pacientů s folikulárním lymfomem než standardní vyšetření CT, a měla by se proto stát standardní metodou vyšetření. Zatímco PET-CT je již součástí kritérií hodnocení léčebné odpovědi v případě difuzního velkobuněčného lymfomu z B-buněk a Hodgkinova lymfomu (v obou případech jde o léčitelné choroby vyžadující intenzivní léčbu), z důvodu nedostatku dat se tak nestalo v případě folikulárního lymfomu. Folikulární lymfom sice zpočátku pozitivně reaguje na chemoterapii rituximabem, jsou však pro něj typické opakované relapsy a riziko histologické transformace. V současné praxi se k vyhodnocení odpovědi na léčbu využívá CT, ta však nedokáže dostatečně dobře rozlišit pacienty, kteří pravděpodobně po několik let zůstanou v remisi, od těch, u nichž existuje vysoké riziko raného relapsu. PET-CT využívá jako stopovací látku 18F-fluorodeoxyglukózu (FDG), která se hromadí v lymfomových buňkách.

Judith Trotmanová s kolegy z University of Sydney v Austrálii ve zmiňované studii porovnála snímky 246 pacientů podstoupivších PET-CT během tří měsíců od poslední terapeutické dávky (snímky pocházejí ze tří studií). Nezávislí odborníci hodnotili PET snímky pacientů pomocí Deauvillské pětibodové škály (SPS), kde 1 = bez zvýšené akumulace, 5 = akumulace výrazně vyšší v každé lézi než v játrech. U celkem čtyřiceti jednoho

pacienta (17 %) byl zjištěn „pozitivní“ postindukční PET snímek ve shodě s hraniční hodnotou Deauvillské škály 4 a výše.

Výsledky ukázaly, že medián přežití bez progresu dosahoval hodnoty 74 měsíců u pacientů s negativním PET snímkem v porovnání s 16,9 měsíci u pacientů se snímkem pozitivním (HR=3,9; P<0.001). Čtyřleté přežití bez progresu bylo 63,4 % u pacientů s negativním snímkem v porovnání s 23,2 % u pacientů se snímkem negativním (P<0.0001) a čtyřleté celkové přežití bylo 97,1 % u pacientů s negativním snímkem ve srovnání s 87,2 % u pacientů se snímkem pozitivním (P<0.0001).

Autoři uzavírají: „Naše analýza prokázala, že PET-CT umožňuje lepší hodnocení léčebné odpovědi, predikci přežití bez progresu a celkové přežití než kontrastní CT a hodnocení odezvy na základě kostní dřeně.“ Dodávají, že negativní nález na PET po léčbě první volby folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity je pro pacienty velmi povzbudivý. Další klinické studie by se podle nich mohly zaměřit na záchrannou chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk u pacientů s pozitivním PET nálezem nebo na léčbu bez využití chemoterapie s pomocí imunomodulačního léčiva lenatidomidu, inhibitorů BCL2 nebo látek zaměřených na signální dráhy receptorů B-buněk.

Bruce Cheson z Georgetown University ve Washingtonu DC ve svém doprovodném komentáři píše: „Dobrá zpráva je, že výsledky léčby pacientů je možné předpovídat pomocí molekulárního zobrazování. Otázkou zůstává, jak bychom s touto informací měli naložit.“ Autor připomíná, že v klinické praxi lze pacientům s pozitivním nálezem poskytnout intenzivnější péči, neexistují však zatím žádná data prokazující, že intenzivnější léčba má lepší výsledky.

■ J Trotman, S Luminari, S Boussetta et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol* October 2014;1:e17-27

■ B Cheson. PET-CT restaging: a surrogate for follicular lymphoma. *Ibid*, e2-3.

Výsledky léčby karcinomu pankreatu jsou lepší v centrech s vysokým počtem operací

■ British Journal of Surgery

Nizozemská studie ukázala, že větší naději na přežití mají pacienti s karcinomem pankreatu, kteří byli operováni ve specializovaném centru s vysokým počtem operací.

Prokázalo se sice, že centralizace operací pankreatu snižuje postoperační mortalitu, bylo však zatím nejisté, zda zlepšuje dlouhodobé přežití. V Nizozemsku se ročně provádí zhruba pět set resekcí pankreatu z důvodu onkologického onemocnění. V roce 2006 bylo ve dvou z osmi nizozemských zdravotních regionů dosaženo dohody, že operace pankreatu budou soustředěny do dvou či tří nemocnic v každém regionu.

Ve zmiňované studii se Marc Wouters z Leiden University Medical Centre snaží společně s kolegy analyzovat dopad celonárodní centralizace operací pankreatu na množství resekcí a dlouhodobé přežití.

Mezi lednem 2000 a prosincem 2009 bylo Nizozemským onkologickým registrem identifikováno 11 160 pacientů s karcinomem hlavy pankreatu. U pacientů podstupujících klasickou či pylorus šetřící pankreatoduodenektomii byla provedena multivariační regresní analýza za účelem stanovení vztahu mezi počtem operací v dané nemocnici a přežitím. Pro potřeby studie byla zdravotnická zařízení rozdělena do tří kategorií podle počtu prováděných operací: malý počet (méně než deset operací ročně), střední počet (10–19 operací ročně) a velký počet (20 a více operací ročně).

Výsledky ukázaly, že resekcí podstoupilo 1465 pacientů (13,1 %) a množství resekcí se zvýšilo z 10,7 % mezi lety 2000–2004 (567 z 5301) na 15,3 % v letech 2005–2009 (898 z 5859) (P<0.001). Zvýšení počtu

resekcí však mělo nepatrný vliv na přežití: medián přežití byl patnáct měsíců v případě pacientů diagnostikovaných v letech 2000–2004 a šestnáct měsíců u pacientů diagnostikovaných mezi lety 2005 a 2009 (P=0.135).

Procentuální poměr pacientů podstupujících resekcí v centru s velkým počtem operací se zvýšil z 30,1 % (82 z 272) v letech 2000–2004 na 47,2 % (175 z 371) v období 2005–2009. U zařízení s velkým počtem operací byl medián přežití osmnáct měsíců, zatímco u zařízení se středním/malým počtem operací byla jeho hodnota šestnáct měsíců (P=0.017). Po provedení potřebných úprav (zahrnujících dobu diagnózy, pohlaví, věk, stádium tumoru a adjuvantní chemoterapii) prokázala multivariační analýza souvislost mezi ročním počtem operací vyšším než dvacet a vyšším přežitím (HR=0.70; 95%CI 0.58–0.84; P<0.001).

Autoři píší, že jejich studie má celou řadu předností, mezi něž patří věrohodnost a úplnost klinických dat pacientů získaných z Národního onkologického registru, které zahrnují informace o všech onkologických pacientech, ať již podstoupili resekcii či nikoli.

Autoři píší: „Je důležité, že nárůst počtu pacientů podstupujících resekcii není spojený se vzrůstem mortality, neboť resekcce pankreatu zůstává jedinou terapeutickou volbou v případě karcinomu pankreatu.“ Dodávají, že počet provedených operací za jeden rok představoval důležitý prognostický faktor pro provedení pankreatoduodenektomie, podobně jako je tomu v případě onkologických operací plic a jícnu.

Autoři uzavírají, že „Pokračování v centralizaci na základě počtu prováděných operací společně s procesními kritérii a výsledky zřejmě zlepšuje výsledky léčby a mělo by se podporovat.“ Upozorňují však, že míra zlepšení výsledků léčby v závislosti na další centralizaci není jasná.

■ G Gooiker, V Lemmens, M Besselink et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg* July 2014, 101:1000-05.