

Pokroky v klinické onkologii za rok 2008: nejdůležitější vědecké objevy v oblasti léčby, prevence a screeningu nádorových onemocnění – Výroční zpráva Americké společnosti klinické onkologie (ASCO)

Eric Winer, Julie Gralow,* Lisa Diller,† Beth Karlan,† Patrick Loehrer,† Lori Pierce,† George Demetri,‡ Patricia Ganz,‡ Barnett Kramer,‡ Mark Kris,‡ Maurie Markman,‡ Robert Mayer,‡ David Pfister,‡ Derek Raghavan,‡ Scott Ramsey,‡ Gregory Reaman,‡ Howard Sandler,‡ Raymond Sawaya,‡ Lynn Schuchter,‡ John Sweetenham,‡ Linda Vahdat‡ a Richard L. Schilsky*

American Society of Clinical Oncology,
Alexandria, VA.

Podáno 21. listopadu 2008; přijato
21. listopadu 2008; publikováno
online před tiskem 22. prosince 2008
na www.jco.org.

*Výkonný redaktor

†Redakční rada

‡Odborný redaktor

§Prezident ASCO

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
a podíl autorů na článku se nacházejí
na jeho konci.

Adresa pro korespondenci: Dan Sweet,
American Society of Clinical Oncology,
2318 Mill Rd, Alexandria, VA 22314;
e-mail: daniel.sweet@asco.org.

© 2008 by American Society of Clinical
Oncology

0732-183X/09/2705-812/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2134

POSELSTVÍ PREZIDENTA ASCO

Brzy uplyne již 40 let ode dne, kdy prezident USA Richard Nixon podepsal „National Cancer Act“ (Národní onkologický program), jehož cílem bylo mobilizovat národní prostředky k zahájení „křížácké výpravy proti nádorovým onemocněním“. Tato deklarace vedla k významným investicím do výzkumu nádorových onemocnění a výsledkem bylo zásadní zlepšení v oblasti jejich prevence a léčby, které se odrazilo v prodloužení přežití pacientů s tímto druhem onemocnění. Výsledkem daného úsilí je skutečnost, že dnes mohou až dvě třetiny lidí, u nichž je nyní diagnostikováno nádorové onemocnění, žít alespoň pět let od stanovení diagnózy; ještě v polovině sedmdesátých let 20. století to bylo pouze 50 procent. Dále je třeba připomenout, že v současnosti žije ve Spojených státech amerických více než 12 milionů lidí, kteří nádorové onemocnění přežili; v roce 1971 jich byly pouhé tři miliony.

Z vědeckého hlediska lze konstatovat, že jsme ještě nikdy neměli takové šance na zlepšení léčby nádorových onemocnění. Základní výzkum, k jehož rozkvětu přispěly v nedávné minulosti nové metody molekulární biologie, přinesl dosud bezprecedentní poznatky o etiopatogenezi nádorových onemocnění. V současné době jsme již schopni porozumět řadě intracelulárních procesů, které vedou k jejich vzniku. Naučili jsme se vyvíjet nové léky, které cíleně blokuji tyto signální dráhy, a stále více se daří individualizovat protinádorovou léčbu podle genetických vlastností jednotlivých nádorů a pacientů.

Přesto bylo v roce 2008 ve Spojených státech amerických diagnostikováno 1,4 milionu případů nových nádorových onemocnění a je třeba počítat s tím, že více než půl milionu pacientů svému onemocnění podlehnou. Někteří nádorová onemocnění zůstávají velmi rezistentní k jakékoli formě léčby, zatímco jiná představují diagnostická úskalí, a nedaří se je proto detekovat dříve než v pokročilých, a tedy hůře kurabilních stadiích. Biologicky lze nádorovou buňku definovat jako „notoricky úskočnou“: pokaždé, když jí postavíme do cesty jednu překážku, najde si alternativní cestu, kterou je třeba znovu zablokovat.

Aby bylo možno zúročit prohlubující se vědecké poznatky a úspěšně je přenést do klinické praxe s cílem zlepšit léčbu pacientů, je nutné přijmout nový celonárodní závazek toto úsilí podpořit. Skutečnost je však taková, že prostředky vynakládané na boj s nádorovými chorobami v současnosti stagnují. Rozpočty Národních institutů zdraví (NIH) a Národního onkologického institutu (NCI) ani neudrží krok s inflací, a jejich reálná hodnota tedy ve srovnání s rokem 2004 klesla o 13 procent. Omezování rozpočtu snižuje především zájem podporovat nejodvážnější a nejrizikovější výzkumné projekty, které také mohou přinášet nejvýznamnější výsledky a největší zúročení. Stále více důležitých klinických studií není realizováno v USA, nýbrž v zámoří. A talentovaní mladí lékaři si ve Spojených státech amerických volí přednostně jiné specializace, neboť v oblasti onkologie nevidí dostatek příležitostí.

I když je potřeba navýšení investic zcela zásadní, představuje hledání nových způsobů protinádorové terapie jen část problému. Ve Spojených státech amerických je stále ještě příliš mnoho lidí, kteří nemají přístup k již existující kvalitní léčbě. Tato skutečnost vede ke zbytečnému utrpení a k úmrtím. Pacienti s nádorovým onemocněním, kteří nemají odpovídající zdravotní pojištění, mají vyšší pravděpodobnost úmrtí na tuto chorobu než ti, kteří pojištěni jsou. Nedaří se ani odstranit rasové rozdíly v incidenci nádorových onemocnění a v úmrtnosti na ně. A konečně platí, že dokonce i pacienti, kteří zdravotní pojištění mají, nejsou vždy schopni hradit stále rostoucí náklady na léčbu nádorového onemocnění.

Předkládaná výroční zpráva Americké společnosti klinické onkologie se snaží upozornit na významné pokroky ve výzkumu nádorových onemocnění v minulém roce. Je zřejmé, že v boji proti těmto cho-

robám byla učiněna řada významných kroků. K dalšímu urychlení tohoto procesu je nezbytná podpora veřejnosti. Rok 2009 pro nás musí být příležitostí dále investovat do výzkumu nádorových onemocnění a získávat pro to podporu veřejnosti. Jen tak se nám může podařit, aby každý občan USA měl přístup k prevenci, časně detekci a léčbě nádorových onemocnění.

Richard L. Schilsky, MD
Prezident American Society of Clinical Oncology

J Clin Oncol 27:812–826. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

SOUHRN

Americká společnost klinické onkologie každoročně provádí nezávislé hodnocení pokroků, jichž bylo dosaženo v oblasti klinického onkologického výzkumu, a identifikuje ty, které znamenají největší přínos a dopad v péči o pacienty. Tato zpráva každoročně shrnuje největší úspěchy oboru v posledních dvanácti měsících. Letos vyzdvihuje 31 nejvýznamnějších objevů nebo pokroků, včetně dvanácti, které autoři považují za vynikající nebo mimořádně důležité.

Přestože tyto i řada dalších poznatků znamenají v péči o nemocné zásadní změny, nádorová onemocnění si i nadále vybírají svou daň – jen v příštím roce podlehe některému z nádorových onemocnění v USA více než 500 000 osob. ASCO v této zprávě doporučuje dvě možné strategie, jak dosáhnout přenosu stále většího objemu nových vědeckých poznatků do sféry péče o nemocné: zvýšit investice do výzkumu nádorových onemocnění a rozšířit počty pacientů, kteří budou zařazeni do klinických studií.

Souhrn poznatků

Následuje souhrn dvanácti významných pokroků v oblasti výzkumu nádorových onemocnění, k nimž došlo za poslední rok. Jsou rozděleny do šesti klíčových skupin:

Obtížně léčitelná onemocnění. Některá nádorová onemocnění zůstávají vysoce rezistentní vůči léčbě nebo jsou v rámci přirozeného průběhu onemocnění diagnostikována příliš pozdě, kdy je léčba již málo účinná. K významnému posunu u těchto chorob odolných vůči terapii došlo v následujících případech:

- **Cetuximab u nádorů plic:** Nádory plic jsou v USA hlavní příčinou úmrtí na nádorové onemocnění, každoročně jim podlehe více než 160 000 lidí. V roce 2008 prokázala randomizovaná klinická studie, že přidáním cílené biologické léčby cetuximabem (Erbix, ImClone Systems, Inc, New York, NY) k úvodní chemoterapii došlo k prodloužení celkového přežití až o 21 %, a to u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kde byla prokázána exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR).
- **Gemcitabin u nádoru pankreatu:** Karcinom pankreatu je extrémně odolný vůči léčbě, a pouze 5 % pacientů s tímto onemocněním přežívá pět let a více. Z výsledků velké randomizované klinické studie vyplývá, že šest měsíců léčby chemoterapií gemcitabinem (Gemzar, Eli Lilly & Co, Indianapolis, IN) po chirurgickém odstranění karcinomu pankreatu v jeho časném, operabilním stadiu vede k zdvojnásobení přežití bez známek progresivního onemocnění a vede i k prodloužení celkového přežití.

Schválení nových léčiv. Identifikace nových léčiv a rozšíření léčebných možností pro pacienty s nádorovými onemocněními jsou zcela nezbytné pro jejich další vyhlídky. V tomto roce americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA – US Food and Drug Administration) odsouhlasil nové léky pro použití v léčbě chronické lymfatické leukémie (CLL) a metastatického karcinomu prsu. Tyto přípravky pravděpodobně mají slibný potenciál v léčbě těchto onemocnění.

- **Bendamustin u CLL:** Přestože je CLL nevyčísitelným onemocněním, může být poměrně dlouhou dobu úspěšně kontrolována. Rozsáhlá mezinárodní studie nyní přinesla do arzenálu zbraní pro boj s touto chorobou další lék. Její výsledky ukazují, že protinádorový lék bendamustin (Treanda, Cephalon Inc, Frazer, PA) je schopen eliminovat CLL u 30 % pacientů, a to ve srovnání s pouhými 2 % pacientů, jimž byl standardně podáván chlorambucil. Na základě těchto informací schválil FDA v březnu roku 2008 bendamustin pro léčbu CLL.
- **Bevacizumab u metastatického karcinomu prsu:** Monoklonální protilátka bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) byla doposud považována za důležitý lék pro pacienty s pokročilým kolorektálním karcinomem a NSCLC. V únoru 2008 schválil FDA tento lék – v kombinaci s chemoterapií paclitaxelem (Taxol, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) – pro ženy s dosud neléčeným HER-2 negativním karcinomem prsu (neexprimujícím receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor). Toto schválení bylo podloženo výsledky studie z roku 2007, která potvrdila, že tato kombinace léků dosahuje lepších výsledků než paclitaxel samotný, a to v parametrech zdvojnásobení přežití bez známek onemocnění a navýšení počtu léčebných odpovědí (léčebná odpověď ve smyslu regrese nádorové hmoty byla zaznamenána u většího počtu žen). V neposlední řadě podobná studie u metastatického karcinomu prsu, jejíž výsledky byly uveřejněny v roce 2008, potvrzuje, že léčba bevacizumabem v kombinaci s dalším chemoterapeutickým agens ze skupiny taxanů má signifikantně lepší výsledky v kombinovaném rameni.
- **Snížení rizika rekurence onemocnění.** Řada onemocnění je v úvodu léčena úspěšně, ale v průběhu let dochází k častým rekurencím. Rekurence/relaps nádorového onemocnění zůstává hlavní příčinou úmrtí. Nalézt způsob, jak minimalizovat riziko rekurence onemocnění, je hlavní prioritou klinického výzkumu. Mezi pokroky v této oblasti za minulý rok patří:
 - **Dlouhodobá hormonální léčba u karcinomu prsu:** Několik nových studií naznačuje, že u žen, které ukončily pětiletou adjuvantní léčbu tamoxifenem, lze dosáhnout dalšího snížení rizika rekurence onemocnění prodloužením doby užívání hormonální léčby, ať už inhibitory aromatáz, jako je letrozol (Femara, Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ), nebo eventuálně pokračováním v hormonální terapii tamoxifenem.
 - **Zoledronát (kyselina zoledronová) u karcinomu prsu:** Rozsáhlou studií bylo zjištěno, že přidáním bisfosfonátu zoledronátu (Zometa, Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ) premenopauzálním pacientkám s časným karcinomem prsu na hormonální léčbě tamoxifenem nebo inhibitory aromatáz v kombinaci se souběžnou ovariální supresí bylo dosaženo snížení rizika rekurence onemocnění o 36 %, ve srovnání se skupinou žen, které byly léčeny jen standardní hormonální léčbou samotnou (tamoxifen nebo anastrozol [Arimidex, AstraZeneca, Wilmington, DE] plus goserelin [Zoladex, AstraZeneca, Wilmington, DE]).

- Interferon u maligního melanomu: Melanom je nejsmrtelnějším nádorovým onemocněním kůže. Rozsáhlá randomizovaná evropská studie prokázala, že roční terapie pegylovaným interferonem snižuje riziko recidivy onemocnění u stadia III maligního melanomu, který byl předtím chirurgicky odstraněn, o 18 % ve srovnání s pacienty, jimž nebyla poté podána žádná léčba.

Individualizovaný léčebný přístup. Rozrůstá se oblast tzv. individualizovaného přístupu k léčbě nádorových onemocnění, kde dominuje snaha o zavedení cílené protinádorové léčby založené na unikátních genetických vlastnostech nádoru a/nebo pacienta. Nejvýznamnější kroky byly v této oblasti v minulém roce učiněny u kolorektálního karcinomu:

- KRAS status a léčba kolorektálního karcinomu: Mezinárodní tým investigátorů došel k závěru, že z přidání monoklonální protilátky cetuximabu ke standardní chemoterapii u pokročilého kolorektálního karcinomu benefitují pouze ti pacienti, u nichž byla prokázána tzv. nemutovaná (wild type) forma genu KRAS, ale nikoli ti pacienti, u nichž se tento gen nachází v mutované formě. Toto zjištění má velký význam pro individualizovaný výběr vhodné léčby pro každého pacienta. Současně jsou tak eliminovány nežádoucí účinky u těch pacientů, kterým by tato léčba byla podávána zbytečně, bez žádoucího účinku.

Rizikové faktory. Identifikace správných rizikových faktorů je klíčová pro prevenci a včasnou diagnózu nádorových onemocnění. K důležitým poznatkům, které mohou napomoci snížení rizika vzniku nádorů nebo zlepšit detekci choroby v časných stádiích, patří za uplynulý rok:

- Karcinom ovarií a hormonální antikoncepce: Rozsáhlou analýzou dat ze 45 předchozích epidemiologických studií se podařilo zjistit, že ženy, které užívaly perorální antikoncepci, měly o 20 % nižší riziko vzniku ovariálního karcinomu za každých pět let, během nichž užívaly tuto terapii. Tato fakta poskytují potenciálně významnou a dostupnou cestu, jak redukovat riziko vzniku tohoto onemocnění u žen, jež mají celoživotní vyšší riziko ovariálního karcinomu.
- Lidský papilomavirus a karcinom dutiny ústní: Rozsáhlý přehled uveřejněný na toto téma informoval o tom, že incidence karcinomu dutiny ústní související s infekcí lidským papilomavirem (HPV) se ve Spojených státech zvýšila mezi lety 1973 a 2004 každoročně o 0,8 %. V kontrastu k tomuto zjištění stojí skutečnost, že incidence HPV nezávislých nádorů dutiny ústní zůstává do roku 1982 neměnná a od roku 1983 do roku 2004 významně klesla. Autoři článku přičítají vzestup incidence HPV pozitivních nádorů možným změnám v sexuálním chování (zejména vyšší frekvenci orálního sexu). Studie tak naznačuje další možnou úlohu pro HPV vakcínu (která byla schválena k prevenci karcinomu děložního hrdla), a to možné současné snížení rizika karcinomu dutiny ústní.

Dostupnost zdravotní péče. Zajištění dostupné, vysoce kvalitní péče jak pro pacienty s nádory, tak i pro ty, kteří toto onemocnění přežili, je rozhodujícím faktorem pro zvýšení procenta přeživších jedinců a zajištění dlouhodobého zdraví. V minulém roce byl proto uskutečněn výzkum s cílem porozumět potřebám ve zdravotní péči o pacienty s nádorovými onemocněními a ty, kdo toto onemocnění přežijí:

- Přetrvávající nedostatek lékařů-onkologů: Studie, která zkoumala trendy ve využití onkologických služeb v letech 1998 až 2003 ve Spojených státech amerických, předpověděla, že do roku 2020 se projeví významný nedostatek onkologů. Celkové množství onkologických pacientů ve Spojených státech amerických

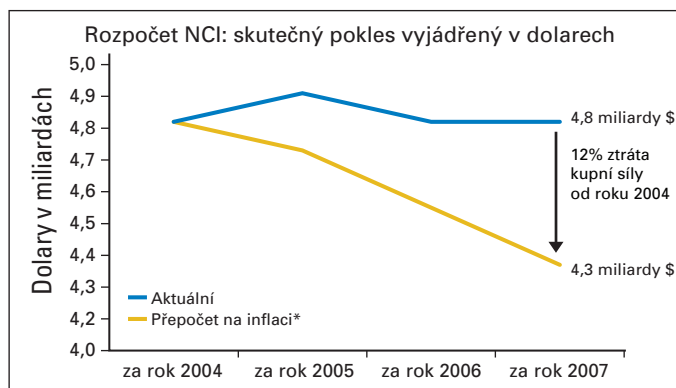
vzroste do roku 2020 v souvislosti s nárůstem a stárnutím populace o 55 %, v poměru k tomuto číslu bude ale počet onkologů narůstat výrazně pomaleji. Na základě těchto informací došla ASCO k závěru, že do roku 2020 bude společnost čelit nedostatku až 4 000 onkologických specialistů.

- Potřeba dlouhodobé zdravotní péče o děti přeživší onkologické onemocnění: Zpráva z dosud probíhající rozsáhlé studie, která se zabývá dětskými pacienty přeživšími nádorové onemocnění, informuje, že tyto děti mají oproti svým zdravým sourozencům pětikrát až desetkrát vyšší pravděpodobnost srdečního onemocnění zhruba 30 let po stanovení diagnózy nádorové choroby. Tato zjištění zdůrazňují potřebu edukovat pacienty, jejich rodiny i poskytovatele zdravotní péče o nutnosti monitorovat/sledovat tyto pacienty kvůli riziku pozdních nežádoucích kardiovaskulárních účinků protinádorové terapie.

SOUHRN DOPORUČENÍ

Pro urychlení pokroku v léčbě nádorových onemocnění přijala ASCO pro rok 2009 následující doporučení.

- Navýšit federální fondy pro onkologický výzkum: Spojené státy se v současnosti nacházejí uprostřed historicky nejdelšího období, během něž nedošlo k žádnému navýšení fondů pro výzkum a boj s nádorovými chorobami – rozpočet Národních institutů zdraví (National Institutes of Health – NIH) a Národního onkologického institutu (National Cancer Institute – NCI) nebyl za posledních pět let vůbec navýšen (obrázek 1). Výsledkem tohoto omezení jsou: menší počet zahajovaných výzkumných projektů, menší počet pacientů zařazovaných do klinických studií, a limitace zapojování mladých vědců do výzkumu. ASCO i další organizace podílející se na boji proti nádorovým onemocněním požadují každoroční navýšení fondů NIH minimálně o dvě miliardy dolarů, aby bylo možno udržet krok s inflací, financovat výzkum molekulárních mechanismů nádorových onemocnění a urychlit pokrok v léčbě nádorů, zejména pak ze skupiny onemocnění rezistentních vůči léčbě.
- Odstranit bariéry, které brání zařazení pacientů do klinických studií: Klinické studie jsou hnacím motorem onkologického výzkumu, přesto se jich účastní zhruba jen 5 % všech onkologických pacientů. S tak malým počtem zúčastněných pacientů zůstává výzkum pomalý a velká část pacientů s nádorovým onemocněním je ochuzena o možnost získat přístup k potenciálně velmi účinným novým lékům ještě před jejich zavedením do praxe. Pro zvýšení důvěry pacientů a navýšení jejich počtu v klinických studiích doporučuje ASCO, aby účast v klinických studiích byla celonárodně hrazena jak ze státního, tak i ze soukro-



Obrázek 1. Rozpočet NCI

mého zdravotního pojištění, tedy s plnou úhradou péče spojené s účastí v klinických studiích. Toto vidí i jako jednu z cest, jak rozšířit spektrum dostupných klinických studií.

CHARAKTERISTIKA ZPRÁVY

ASCO je jednou z vedoucích odborných lékařských společností, jež reprezentují více než 25 000 onkologů a dalších profesionálů z celého světa, kteří jsou zapojeni do péče o onkologicky nemocné. Každoročně uveřejňuje tuto zprávu s cílem upozornit na významné pokroky, kterých bylo dosaženo v oblasti klinického výzkumu nádorových onemocnění, a vyzdvihnout hlavní trendy v této oblasti. Úkolem této zprávy je také zaplnit určité mezery v onkologické literatuře. Je to jediná každoročně publikovaná zpráva, která vyzdvihuje nejvýznamnější pokroky ve výzkumu a léčbě nádorových onemocnění a jež je určena všem zainteresovaným v oblasti péče o onkologické pacienty: široké veřejnosti, onkologickým pacientům a onkologickým organizacím, vlivným politickým činitelům, onkologům a dalším zdravotnickým profesionálům.

Tato zpráva, která letos vychází počtvrté, vznikla pod dohledem 21členné redakční rady, tvořené předními onkology a dalšími specialisty v oblasti onkologické péče, včetně odborných redaktorů každé ze sekcí sekcí definovaných druhem onemocnění nebo specifickým problémem onkologické péče. Zpráva je výsledkem zpětného přezkoumání velkého množství informací, které byly publikovány ve významných vědeckých časopisech, a vychází též z prvních výsledků výzkumu, jak byly prezentovány na hlavních onkologických konferencích. Toto vše za období jednoho roku – od října 2007 do září 2008. Do této zprávy jsou zařazeny pouze studie, které přinesly mimořádně důležité poznatky v porozumění onkologickému onemocnění nebo jejichž výsledky se významně odrazily v péči o onkologicky nemocné. Výzkum v každé z těchto sekcí je rozdělen na dvě skupiny: „významný pokrok“ a „pozoruhodný pokrok“, a to podle toho, jak významný byl jeho dopad na péči a přežití onkologických pacientů.

Přestože probíhá důležitý výzkum v oblastech všech druhů nádorových onemocnění, ne v každé oblasti bylo v minulém roce dosaženo takových úspěchů, aby splňovaly výše uvedená kritéria a svým významem si zasloužily své místo v této zprávě.

Studie, které jsou zařazeny v letošní zprávě, jsou rozděleny do následujících skupin:

- Nádorová onemocnění krve a lymfatické tkáně
- Nádory prsu
- Nádory CNS
- Nádory gastrointestinálního traktu
- Nádory vylučovacích a pohlavních orgánů
- Nádory gynekologické
- Nádory hlavy a krku
- Nádory plic
- Nádory dětského věku
- Sarkomy
- Nádory kůže
- Prevence nádorových onemocnění
- Dostupnost péče
- Kvalita života

Výzkum, který je zohledněn v této zprávě, pokrývá celé spektrum onkologických problémů:

- Epidemiologie (populace s nejvyšším nebo narůstajícím rizikem nádorového onemocnění)
- Prevence
- Screening/časná detekce

- Léčba tradičními postupy (chirurgie, chemoterapie, radioterapie), stejně jako léčba novějšími, cílenými preparáty (monoklonální protilátky, kinázové inhibitory, inhibitory angiogeneze a inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor)
- Individualizovaná protinádorová léčba (cílení léčby podle genetických vlastností nádoru a/nebo jedince)
- Dostupnost vysoce kvalitní péče
- Přežití

POKROKY ONKOLOGICKÉHO VÝZKUMU

Nádory krve a lymfatické tkáně. Nádory krve a lymfatické tkáně (někdy označované jako hematologické malignity) zahrnují leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom a myelodysplastické syndromy. Významný pokrok byl v loňském roce učiněn v oblasti léčby chronické lymfatické leukémie a léčby Hodgkinova lymfomu.

Významný pokrok

Bendamustin je účinným lékem proti CLL. Chronická lymfatická leukémie (CLL) je ročně diagnostikována u více než 15 000 nových pacientů, primárně dospělých a starších 50 let. Toto onemocnění je nevléčitelné, ale jeho progresi a průběh lze zpomalit chemoterapií (chlorambucilem, cyklofosfamidem nebo fludarabinem). Bendamustin byl používán v Evropě zhruba 30 let. Obecně byl pokládán za preparát blízký svými vlastnostmi alkylačním cytostatikům. Teprve nedávno se podařilo zjistit více o mechanismu jeho účinku, a tím i o jeho potenciálním využití v léčbě hematologických onemocnění.¹

Z výsledků mezinárodní randomizované studie III. fáze vyplynulo, že ve skupině pacientů léčených bendamustinem bylo dosaženo kompletní léčebné odpovědi až u 30 % pacientů oproti pouze 2% kompletní eliminaci choroby v rameni léčených chlorambucilem, považovaným za standardní lék u symptomatické CLL. Podávání bendamustinu bylo navíc spojeno se zlepšením přežití bez známek progresu onemocnění o více než jeden rok (21,7 versus 9,3 měsíců). Tato data podporují použití bendamustinu jako léku pro první linii léčby CLL. Na základě výsledků této studie byl v březnu 2008 tento lék schválen FDA k léčbě CLL.

Pozoruhodný pokrok

SGN-35 je účinným preparátem u pacientů s relabujícím/refrakterním Hodgkinovým lymfomem. Studie fáze I zkoumala podání SGN-35 pacientům s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem. Jejím výsledkem bylo zjištění, že podáním tohoto přípravku bylo dosaženo parciální léčebné odpovědi u devíti z celkového počtu 28 pacientů a stabilizace onemocnění u dalších 11 pacientů. Ve skupině 13 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 1,2 mg/kg nebo více, bylo dosaženo sedmi parciálních léčebných odpovědí. SGN-35 se jevil jako dobře tolerovaný lék, jeho dominujícími nežádoucími účinky byly únava, průjem a kašel. SGN-35 je kombinovaný přípravek. Je tvořen protilátkou, která je navázána na cytostatikum nazývané monomethyl auristatin E. Komponenta protilátky se váže na protein CD30 na povrchu buněk Hodgkinova lymfomu, a monomethyl auristatin E poté naruší buněčný povrch a dělení a vede k promptní samodestrukci nádorových buněk. Přibližně u 5 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem dojde k relapsu choroby nebo rozvoji rezistence vůči terapii. Dosavadní výsledky naznačují, že potvrdí-li se v dalších studiích účinnost tohoto léku, mohl by v budoucnu hrát významnou úlohu v léčbě tohoto nádorového onemocnění. Oproti konvenčním a doposud používaným léčebným modalitám (chemoterapii a radioterapii) totiž skýtá možnost cílené terapie, s potenciálně menšími nežádoucími účinky.²

NÁDORY PRSU

Během několika posledních desetiletí se podařilo signifikantně snížit počet úmrtí na toto onemocnění a zlepšit vyhlídky žen s karcinomem prsu. Příčinou tohoto úspěchu je jednak zlepšení v oblasti časné detekce této choroby, jednak i řada nových účinných léků. Stále přibývá argumentů podporujících teorii, že v případě karcinomu prsu se spíše než o jednu chorobu jedná o skupinu příbuzných onemocnění, která se liší svými molekulárně biologickými vlastnostmi a s nimi korespondujícím biologickým chováním. V současnosti jsou již molekulární vlastnosti každého nádoru hodnoceny zcela standardně a také z nich vychází následná rozvaha o léčbě.

V loňském roce FDA odsouhlasil pro léčbu karcinomu prsu použití inhibitoru angiogeneze a nové cytostatikum. Oba přípravky prokázaly účinnost ve zpomalení progredujícího metastatického onemocnění. Objevily se také předběžné informace o možné souvislosti hladin vitamínu D v těle pacientek s prognózou karcinomu prsu.

Významný pokrok

Pokračování v adjuvantní hormonální léčbě po ukončení pětiletého užívání tamoxifenu dále snižuje riziko recurence choroby a metastazování. Rozsáhlá studie poskytla důkazy o tom, že dalším pokračováním v hormonální adjuvantní terapii i po ukončení pětiletého období užívání tamoxifenu lze snížit riziko recurence onemocnění a vzniku vzdálených metastáz, a to napříč všemi věkovými skupinami pacientek. Toto tvrzení vychází z výsledků multicentrické studie III. fáze MA-17 organizované skupinou pro klinické studie při Národním onkologickém institutu Kanady. Tato studie potvrdila, že podáváním inhibitoru aromatáz letrozolu postmenopauzálním pacientkám s časným karcinomem prsu poté, co ukončily pětileté užívání tamoxifenu, se snižuje riziko recurence choroby o 63 %.¹ Analýza výsledků této studie za rok 2008 potvrdila přetrvávající snížení rizika, které je možno pozorovat ve všech věkových skupinách, včetně žen starších než 70,2 roku.

Další dvě studie naznačují, že pokračování v léčbě tamoxifenem i po ukončení pětiletého období může vést ke snížení rizika recurence onemocnění. Na základě těchto informací však zatím nelze standardně doporučit delší než pětileté užívání tamoxifenu. Mezinárodní randomizovaná studie ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer against Shorter) přinesla výsledky ve smyslu 13% snížení rizika recurence onemocnění u žen, které užívaly tamoxifen po dobu 10 let, oproti ženám, které lék užívaly jen po dobu pěti let. Studie aTTom (Adjuvant Tamoxifen – To Offer More?) prokázala 6% snížení rizika recurence onemocnění ve prospěch desetiletého užívání Tamoxifenu. Autoři obou studií se shodují, že doba sledování (4,2 roku) je zatím příliš krátká na to, aby přinesla signifikantní výsledky, a že je zapotřebí delšího sledování k přesnějšímu zhodnocení prospěchu desetiletého užívání tamoxifenu.^{3,4}

Přestože je tamoxifen významným a účinným lékem v léčbě karcinomu prsu s pozitivními estrogenovými receptory, faktem zůstává, že k více než polovině recurencí onemocnění a ke dvěma třetinám úmrtí na tuto chorobu dochází až po ukončení pětiletého období užívání tamoxifenu. Společně tyto studie naznačují, že pokračování v adjuvantní hormonální léčbě i po standardní léčbě tamoxifenem by mohlo vést ke snížení rizika recurence nádorového onemocnění. Tento přístup se pomalu stává standardem péče. Zůstává otázkou, zda a jaká terapie by byla přínosem po ukončení pětileté adjuvantní léčby inhibitory aromatáz u postmenopauzálních pacientek.

Přidání zoledronátu k hormonální adjuvantní léčbě u premenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu vede ke snížení

rizika recurence onemocnění. Z výsledků klinické studie vyplynulo, že přidání zoledronátu (bisfosfonátu, který je normálně používán v léčbě kostních metastáz a jenž byl nedávno schválen i pro léčbu osteoporózy) k adjuvantní hormonální terapii se současnou ovariální supresí u premenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu vede ke snížení rizika recurence karcinomu prsu. V této studii bylo přidáním zoledronátu k hormonální terapii dosaženo snížení rizika recurence onemocnění o 36 % oproti hormonální léčbě samotné (tamoxifen nebo anastrozol plus goserelin).

Zoledronát je v současnosti používán v léčbě mnohočetného myelomu, karcinomu plic a prostaty. Dále se používá v léčbě kostních metastáz karcinomu prsu, kde je jeho podávání spojeno se snížením nebo oddálením komplikací spojených s kostními metastázami (např. zlomenin). Tato studie nyní naznačuje, že zařazením zoledronátu do léčebného schématu u časného karcinomu prsu lze účinně snížit riziko vzniku vzdálených metastáz i redukovat počet recurencí onemocnění. Podobná zjištění přinesla již před několika lety studie s dalším bisfosfonátem – klodronátem. Potvrdí-li další výzkum tyto výsledky, pak by tato studie mohla poskytnout podklady k rozšíření dosavadních terapeutických indikací zoledronátu v léčbě karcinomu prsu.⁵

FDA odsouhlasil použití bevacizumabu u metastatického karcinomu prsu. V únoru 2008 odsouhlasil FDA použití bevacizumabu v kombinaci s paclitaxelem jako první linii léčby pro dosud neléčený metastatický karcinom prsu u žen, které nejsou kandidátkami pro léčbu trastuzumabem (Herceptin, Genetech Inc, South San Francisco, CA), protože jejich nádor neexprimuje na svém povrchu receptor 2 pro epidermální růstový faktor. Odsouhlasení bevacizumabu bylo podloženo výsledky studie ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fáze III z roku 2007, která prokázala téměř dvojnásobné prodloužení přežití bez progresu onemocnění (11,8 měsíce) u žen, které byly léčeny kombinací bevacizumab plus paclitaxel, oproti 5,9 měsíce ve skupině léčených pouze paclitaxelem. Ve skupině kombinované léčby bylo také zaznamenáno vyšší procento léčebných odpovědí (36,9 %) než ve skupině léčených paclitaxelem (21,2 %).⁶

Podobné výsledky přinesla v roce 2008 i studie AVADO, srovnávající podání docetaxelu v kombinaci s bevacizumabem s monoterapií docetaxelem samotným (Taxotere [Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ]), který je lékem z chemicky příbuzné skupiny jako paclitaxel). V rameni kombinace docetaxel a bevacizumab bylo potvrzeno prodloužení období bez známek progresu onemocnění a byl zaznamenán vyšší počet léčebných odpovědí, v rozmezí od 44,4 až k 63,1 %.⁷ Bevacizumab, jehož mechanismus účinku spočívá v inhibici neoangiogeneze (novotvorby a růstu nádorových cév), je mimo jiné i lékem schváleným pro léčbu kolorektálního karcinomu a pokročilého NSCLC.

Pozoruhodný pokrok

FDA odsouhlasil ixabepilon pro léčbu metastatického karcinomu prsu, refrakterního k jiné terapii. Účinné léčebné možnosti pro pacienty s metastatickým karcinomem prsu, který je rezistentní vůči terapii antracykliny a taxany, jsou limitované. V říjnu 2007 odsouhlasil FDA pro léčbu pokročilého karcinomu prsu, který neodpovídá na léčbu jiným druhem chemoterapie, preparát ixabepilon (Ixempra, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ). Odsouhlasení použití tohoto léku bylo podloženo výsledky mezinárodní randomizované studie fáze III, které byly publikovány v roce 2007 a jež prokázaly, že přidání ixabepilonu k monoterapii capecitabinem (Xeloda, Roche Laboratoriem Inc, Nutley, NJ) u žen s metastatickým karcinomem předléčených antracykliny a/nebo taxany snížilo progresi choroby o 25 % (5,8 měsíce s ixabepilonem versus 4,2 měsíce). Přidání ixabepilonu vedlo dále k téměř dvojnásobnému zvýšení počtu

léčebných odpovědí (14 % léčených monoterapií capecitabinem proti 35 % v rameni léčených kombinací capecitaben plus ixabepilon). Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáváním ixabepilonu byla periferní sensorická neuropatie, únava a pokles v bílé krevní řadě.

Tato studie jako první demonstrovala zlepšení v přežití bez známek progresu onemocnění a vyšší počet dosažených léčebných odpovědí v souvislosti s přidáním dalšího léku do kombinace ke capecitabinu u metastatického karcinomu prsu rezistentního k terapii antracykliny a taxany.¹⁰

Deficit vitamínu D je spojen s horší prognózou karcinomu prsu.

Kanadským vědcům se poprvé podařilo potvrdit, že ženy s nedostatkem vitamínu D v době diagnózy karcinomu prsu mají vyšší riziko vzniku vzdálených metastáz a jsou více ohroženy úmrtím na toto onemocnění než pacientky, které měly v době diagnózy normální hladinu vitamínu D. Pouhých 24 % patientek v této studii mělo v době, kdy měly diagnostikovan karcinom prsu, normální hladinu vitamínu D. Ženy, které měly nedostatek vitamínu D (méně než 50 nmol/l), měly vyšší pravděpodobnost onemocnění high grade (agresivnějším typem karcinomu) karcinodem prsu. Po deseti letech bylo 83 % žen se vstupní normální hladinou vitamínu D (více než 72 nmol/l) nadále bez zjištěných metastáz a 85 % bylo stále naživu, zatímco ve skupině se vstupním deficitem vitamínu D bylo po deseti letech pouze 69 % patientek bez vzdálených metastáz a 74 % jich bylo žijících. Ve Spojených státech není stanoveno nutriční doporučení týkající se vitamínu D, a vysoké dávky vitamínu D mohou být toxické. Jakkoli zajímavé se mohou tyto výsledky zdát, je nutno připomenout, že tato studie byla retrospektivní, a její výsledky je tedy nutno považovat za předběžné a vyžadující další verifikaci.

NÁDORY CNS

Nádory CNS (mozku a míchy) představují v onkologii zcela unikátní klinický problém, a to zejména v případě rekurentního onemocnění nebo onemocnění perzistujícího po primární terapii. Přestože za posledních 25 let proběhla řada klinických studií hodnotících široké spektrum nových léků a nových způsobů jejich aplikace, prognóza pacientů s nádory CNS zůstává smutně nezměněna. Nedávné studie však přinesly informace o využití bevacizumabu v léčbě gliomů – nejagresivnější a neobtížnější léčitelné formy nádorů CNS.

Významný pokrok

Bevacizumab plus irinotecan v léčbě glioblastomu prodlužuje přežití bez známek progresu onemocnění. Během posledního roku byly uveřejněny výsledky několika studií, které potvrzují zlepšení období bez známek progresu onemocnění u pacientů s glioblastomy, kteří byli léčeni bevacizumabem. Ve studii fáze II, v níž byli pacienti s rekurentním nebo perzistujícím glioblastomem léčeni kombinací bevacizumab plus irinotecan (Campto, Pfizer Inc, New York, NY), bylo potvrzeno zlepšení šestiměsíčního přežití z 35,1 % při použití bevacizumabu samotného na 50,2 % u pacientů léčených kombinací bevacizumab plus irinotecan. Ve skupině kombinované léčby bylo zaznamenáno i vyšší procento léčebných odpovědí: 32,9 % v kombinovaném rameni oproti 20 % ve skupině léčených monoterapií bevacizumabem. Výskyt středně závažných a závažných nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině léčených kombinací (67,1 %) než ve skupině léčených monoterapií bevacizumabem (47,6 %).

Mechanismus účinku bevacizumabu spočívá v cílení inhibičního proteinu nazývaného vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF).

Tento protein se u high grade glioblastomů vyskytuje ve velkém množství a hraje významnou roli v novotvorbě a růstu cév, které vyživují nádor. Přestože je bevacizumab již schválen pro léčbu karcinomu prsu, plic a kolorekta, stále více nachází své uplatnění i v léčbě pacientů s rekurentním/refrakterním glioblastomem. Tyto informace by měly být klinikům nápomocny k optimálnímu využití bevacizumabu v léčbě těchto onemocnění.¹¹

GASTROINTESTINÁLNÍ NÁDORY

Mezi gastrointestinální nádory jsou řazeny nádory jícnu, žaludku, jater, pankreatu, biliárního traktu, tračníku, rekta a anu. Možnosti léčby těchto nádorů se významně liší. Například přestože řada kolorektálních karcinomů je v současnosti díky kolonoskopii diagnostikována v časnějších, a tedy potenciálně vyléčitelných stadiích, pro méně časté nádory trávicího traktu, jako jsou třeba nádory pankreatu obvykle diagnostikovány až v pokročilé a obtížně léčitelné fázi, neexistuje žádný dostupný a vyhovující screeningový test.

Z minulého roku stojí za zmínku studie, které upozornily na novou léčebnou strategii při použití již existujících léků u karcinomu pankreatu. Objevily se i práce, které ozřejmily nové prediktivní metody, jež napomáhají určit, která podskupina pacientů s kolorektálním karcinodem může benefitovat z určitých léčebných kombinací.

Významný pokrok

KRAS status je významným prediktorem odpovědi na léčbu cetuximabem u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinodem. Mezinárodní tým investigátorů přinesl informaci, že pacienti s nově diagnostikovaným metastatickým kolorektálním karcinodem benefitují z přidání monoklonální protilátky cetuximabu ke standardní chemoterapii pouze v případě, že jejich nádorové buňky obsahují tzv. nemutovanou (wild type) formu genu *KRAS*. V případě, že jejich nádorové buňky nesou mutovanou formu tohoto genu, léčba cetuximabem účinná není. Ve skupině pacientů s tzv. nemutovanou (wild type) formou genu *KRAS* byla při léčbě kombinací chemoterapií a cetuximabem zaznamenána léčebná odpověď v 59,3 % případů, zatímco na léčbu samotnou chemoterapií byla léčebná odpověď zaznamenána jen ve 43,2 % případů. Ve skupině pacientů, kteří měli potvrzenou existenci mutace genu pro *KRAS*, nebyl zaznamenán žádný rozdíl v léčebné odpovědi mezi skupinou léčených kombinací a léčených chemoterapií samotnou.

Cetuximab představuje cílenou terapii, která v nádorových buňkách blokuje receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Mutace genu pro *KRAS*, kterou lze nalézt u 30–45 % všech pacientů s kolorektálním karcinodem, byla již v minulosti potvrzena jako významný prediktor odpovědi na léčbu inhibitory EGFR ve druhé nebo i pozdějších liniích léčby. Tyto závěry jsou významným příspěvkem v oblasti cílené a individualizované léčby. Díky využití molekulárních a genetických testů je totiž možno lépe definovat optimální léčbu pro každého pacienta a zároveň se vyvarovat „overtreatmentu“ neboli zbytečného léčení pacienta potenciálně toxickým preparátem, který nebude mít očekávaný přínos.¹²

Gemcitabin prodlužuje přežití u pacientů s primárně operabilním karcinodem pankreatu. Karcinom pankreatu nadále zůstává jedním z nejobtížnější léčitelných onemocnění vůbec. Dosažení prodloužení přežití, byť o několik měsíců, je pro tyto pacienty s tímto onemocněním považováno za významný úspěch. Hned dvě klinické studie se v minulém roce týkaly toho, jak maximalizovat účinnost podání gemcitabinu – léku široce využívaného v léčbě karcinomu pankreatu – novým způsobem jeho podání. Ve studii fáze III bylo

zjištěno, že podáním gemcitabinu po dobu šesti měsíců po primárním chirurgickém odstranění karcinomu pankreatu časněho stadia lze dosáhnout až dvojnásobně delšího přežití bez známek progresu onemocnění (13,4 měsíce v rameni s gemcitabinem versus 6,9 měsíce v rameni bez následné léčby) a také prodloužení celkového přežití (22,8 versus 20,2 měsíce).¹³

V podobném smyslu organizovala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) studii, která prokázala, že pacienti s lokálně pokročilým, inoperabilním karcinomem pankreatu léčení radioterapií plus gemcitabinem přežívali téměř o dva měsíce déle (11 měsíců) než pacienti, kteří byli léčení gemcitabinem samotným (9,2 měsíce).¹⁴

Pozoruhodný pokrok

Pacienti s kolorektálním karcinomem a současnou poruchou genové reparace mají menší pravděpodobnost léčebné odpovědi na chemoterapii založenou na 5-fluorouracilu. Srovnávací reanalýza randomizovaných klinických studií s chemoterapií prokázala, že pacienti s prokázaným jistým druhem poruchy genové reparace (tzv. deficient mismatch repair, ztráta nebo nedostatečnost mechanismu odpovídajícího za opravu chybných nukleotidových bazí DNA) nemají z chemoterapie založené na 5-fluorouracilu stejný prospěch (definovaný jak přežitím bez známek progresu choroby, tak i celkovým přežitím) jako pacienti s normální, zachovanou schopností reparace určitých genových alterací. Tyto výsledky naznačují, že přítomnost poruchy genové reparace je jedním z faktorů, které by měly být zohledněny při volbě léčby pro pacienty s kolorektálním karcinomem. Zhodnocení schopnosti genové reparace by mohlo být dalším testem, jak predikovat prospěch z podané chemoterapie.¹⁵

NÁDORY VYLUČOVACÍHO A POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ

Nádory vylučovacího a pohlavního traktu zahrnují nádory ledvin, močového měchýře, prostaty a některé nádory méně časté, jako jsou nádory uretry a ureterů. Nádor prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním ve Spojených státech vůbec, s více než 186 000 nových případů ročně. Během posledního roku přineslo hned několik klinických studií (časné fáze) slibné informace o nových potenciálně účinných lécích, které by mohly najít uplatnění v léčbě pokročilého karcinomu prostaty rezistentního vůči hormonální léčbě (tzv. hormon-rezistentní karcinom prostaty).

Pozoruhodný pokrok

V časných fázích klinických studií byla prokázána účinnost nových léků proti pokročilému karcinomu prostaty. Až čtyři procenta mužů s karcinomem prostaty jsou ve Spojených státech amerických každoročně diagnostikovány až ve stadiu metastatického onemocnění. Pětileté přežití u této skupiny pacientů je podstatně horší než u mužů diagnostikovaných v časné fázi onemocnění: téměř 100 % versus 31,9 %. Karcinom prostaty je hormonálně závislé onemocnění, v počáteční fázi závisí jeho růst na hladině mužského hormonu testosteronu. Hormonální léčba, jejímž cílem je snížení hladiny testosteronu, je jednou z neefektivnějších používaných léčebných přístupů u pacientů ve fázi metastatického onemocnění. Účinnost této léčby ale není trvalá a v průběhu času většina karcinomů prostaty při této léčbě progreduje neboli se stane hormon-rezistentními. Dvě klinické studie přinesly slibné výsledky týkající se nových léků pro léčbu hormon-rezistentního karcinomu prostaty. Tyto výsledky ale bude třeba potvrdit většími randomizovanými studiemi. Teprve poté bude možno tyto léky uvést do běžné klinické praxe.

Ve studii fáze I bylo zjištěno, že abirateron acetát snižuje plazmatické koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) u mužů

s hormon-rezistentním karcinomem prostaty až o 90 %. Pokles hladiny o 30, 50 a 90 procent a více bylo možno pozorovat u 66, 57 a 29 % pacientů (ve stejném pořadí) a tento pokles bylo možno sledovat po dobu od několika měsíců až po téměř dva roky. U některých pacientů došlo také ke zlepšení některých symptomů onemocnění. Účinek abirateronu spočívá v inhibici enzymu nazývaného CYP17, který sehrává významnou roli v produkci hormonů, jako je testosteron.¹⁶

Druhá studie prokázala, že Custirsen (OGX-011), který je řazen do skupiny protisměrných oligonukleotidů, je účinnější v kombinaci s docetaxelem a prednisonem (léková kombinace standardně užívaná v léčbě pokročilého karcinomu prostaty) než v kombinaci s mitoxantronem a prednisonem. Účinek byl charakterizován poklesem hladiny PSA a vymizením nebo zmírněním algického syndromu u mužů s hormon-refrakterním karcinomem prostaty. Mechanismus účinku custirsenu spočívá ve zvýšení citlivosti nádorových buněk vůči cytostatikům, jako je docetaxel.¹⁷ U čtyřiceti procent mužů léčených ve skupině custirsen/docetaxel bylo dosaženo redukce hladiny PSA o 50 a více procent, zatímco ve skupině custirsen/mitoxantron došlo k poklesu hladiny PSA pouze o 27 %. Ke zmírnění algického syndromu došlo ve skupině s docetaxelem u 67 % mužů a ve skupině s mitoxantronem jen u 50 % mužů.

GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY

Ke gynekologickým nádorům patří nádory děložního čípku, dělohy, vaječníků a vejcovodů, vulvy a vagíny. V roce 2008 byla publikována konečná analýza potvrzující snížení rizika ovariálního karcinomu, který je obtížně léčitelný vzhledem k tomu, že je obvykle diagnostikován v pokročilém stadiu, v souvislosti s podáváním perorálních kontraceptiv.

Významný pokrok

Hormonální antikoncepce snižuje riziko vzniku ovariálního karcinomu. Analýza dat z předchozích 45 epidemiologických studií přinesla závěr, že užíváním hormonální antikoncepce dochází u žen ke snížení rizika vzniku karcinomu ovarií o 20 %, a to za každých pět let doby užívání hormonální antikoncepce. Takto snížené riziko přetrvává ještě více než 30 let po vysazení hormonální antikoncepce, byť ve snižující se míře: doporučené je míra redukce rizika na každých pět let užívání antikoncepce snížena o 29 % prvních deset let po vysazení, o 19 %, pokud k vysazení došlo před 10 až 19 lety, a o 15 % u žen, které vysadily antikoncepci před 20 až 29 lety.

Přestože jsou informace o tom, že užívání hormonální antikoncepce snižuje riziko vzniku karcinomu ovarií, již nějakou dobu v povědomí odborníků (souvisí to se supresí ovulace v souvislosti s užíváním antikoncepce), tato analýza je největší a určující studií, které byla na toto téma provedena. Shromažďuje údaje o více než 110 000 žen. Odborníci odhadují, že perorální antikoncepce byla preventivním opatřením, které celosvětově zabránilo vzniku přibližně 200 000 případů ovariálního karcinomu a zabránilo zhruba 100 000 úmrtí na toto onemocnění. Během několika dalších desetiletí by bylo možno každoročně zabránit vzniku až 30 000 případů ovariálních karcinomů. Další diskuse mezi odborníky probíhá na téma, zda by bylo možno tento přístup uplatnit i pro skupinu žen, které mají z důvodu hereditární zátěže celoživotně vyšší riziko vzniku ovariálního karcinomu.¹⁸

NÁDORY HLAVY A KRKU

Termín nádory hlavy a krku se obvykle užívá pro skupinu nádorů, které vznikají v oblasti krku, laryngu/hrtanu, nosu, vedlejších dutin

nosních a dutiny ústní. Přestože za primární příčiny těchto nádorů se považují konzumace alkoholu a abusus tabáku, v posledních letech byla prokázána i souvislost mezi infekcí lidskými papilomaviry (HPV) a incidencí některých z těchto nádorů, zejména těch z oblasti orofaryngu, kam patří i nádory kořene jazyka a tonzil/mandlí.

Další výsledky z výzkumu za minulý rok informují o slibné nové cílené terapii v kombinaci s chemoterapií pro léčbu karcinomu štítné žlázy.

Významný pokrok

Vzestup incidence nádorů oblasti hlavy a krku ve vztahu k infekci HPV. Incidence nádorů hlavy a krku s prokázaným vztahem k infekci HPV vzrůstala ve Spojených státech od roku 1973 do roku 2004 každoročně o 0,8 %. Tyto karcinomy související s HPV jsou diagnostikovány v dřívějším věku (průměrný věk 61,0 roku) než karcinomy bez prokázané souvislosti s infekcí HPV (průměrný věk 63,8 roku). S tím kontrastuje skutečnost, že incidence nádorů hlavy a krku z oblastí nesouvisejících s infekcí HPV byla od roku 1982 beze změny, a poté zaznamenala signifikantní pokles v období od roku 1983 do roku 2004. Jako poznámku uvádíme, že autoři práce také zaznamenali, že pacienti s nádory souvisejícími s HPV infekcí měli po léčbě radioterapií lepší přežití než ti, u nichž souvislost s infekcí HPV prokázána nebyla.¹⁹

Autoři přičítají nárůst této incidence především možným změnám v sexuální chování populace, zejména pak rozšíření orálního sexu, při kterém se zvyšuje riziko přenosu infekce HPV do oblasti hlavy a krku. Protože existuje zřejmá asociace mezi HPV infekcí a těmito nádory hlavy a krku, předmětem diskuse se v současné době stává úloha vakcíny proti HPV (v současnosti již schválené pro prevenci karcinomu děložního hrdla) jako preventivního opatření vzniku těchto nádorů.

Pozoruhodný pokrok

Cílená léčba zpomaluje progresi pokročilého karcinomu štítné žlázy. V minulém roce bylo publikováno několik studií, které prokázaly účinnost cílené biologické léčby v terapii pokročilých karcinomů štítnice. Studie fáze II prokázala, že podáním sorafenibu (Nexavar, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Leverkusen, Germany), léku schváleného pro léčbu karcinomu ledviny a jater, bylo dosaženo částečné léčebné odpovědi u 23 % pacientů s metastatickým a refrakterním karcinomem štítnice. U 53 % bylo navíc dosaženo stabilizace onemocnění. Celkově byl medián přežití bez příznaků progresy choroby 79 týdnů.²⁰

Další byla studie fáze II. Zkoumaný preparát axitinib dosáhl odpovědi u 30 % pacientů s pokročilým, inkurabilním karcinomem štítnice, s mediánem přežití bez progresy onemocnění 18,1 měsíce.²¹

Ve třetí studii byl pacientům s progredujícím karcinomem štítnice rezistentním vůči léčbě radiojódem podáván preparát motesanib. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 14 % pacientů. Bylo zaznamenáno přežití bez známek progresy onemocnění po dobu 40 týdnů.²²

Karcinom štítné žlázy je ve většině případů úspěšně léčen kombinací chirurgického výkonu a potlačení sekrece TSH podáváním malých dávek thyreoidálních hormonů a ve vybraných případech ještě léčbou radiojódem. Doxorubicin (Adriamycin, Johnson&Johnson, New Brunswick, NJ) je jediným cytostatikem schváleným FDA pro léčbu karcinomu štítnice. Toto onemocnění zůstává refrakterním vůči standardním léčebným postupům. Účinnost doxorubicinu je velmi malá a jeho podávání je spojeno s nezanedbatelnými nežádoucími účinky.

Sorafenib, axitinib a motesanib jsou všechny podávány perorálně a mají podobný mechanismus účinku, který zahrnuje inhibici angiogeneze nebo inhibici růstu novotvořených nádorových cév pro výživu tumoru. Úkolem pro větší klinické studie zůstává ozřejmit léčebný potenciál těchto preparátů a zjistit, zda se díky nim podaří zlepšit celkové přežívání pacientů s refrakterním karcinomem štítnice. Dosavadní výsledky jsou ale důležitými mezníky pro změnu způsobu léčby tohoto onemocnění.²³

NÁDORY PLIC

V posledních letech se podařilo dosáhnout jistého pokroku v léčbě karcinomu plic. Cílená biologická léčba se stala dostupnou pro řadu pacientů, a klinické studie také potvrdily, že zařazení konvenční chemoterapie do adjuvance po kurativním chirurgickém výkonu vede ke zlepšení celkového přežití. Poznatky o specifické charakteristice jednotlivých tumorů mohou dále napomoci k predikci prognózy a odpovědi na léčbu.

Za poslední rok potvrdily výsledky klinických studií úlohu cíleného biologického léku cetuximabu v léčbě karcinomu plic. Přinesly také informace o nových možnostech monitorace léčebného efektu genetickou analýzou nádorových buněk cirkulujících v periferním krevním oběhu.

Významný pokrok

Léčba NSCLC cetuximabem v první linii prodlužuje přežití pacientů. Cetuximab je lékem schváleným pro léčbu kolorektálního karcinomu a pro léčbu nádorů hlavy a krku. Studie fáze III FLEX Cisplatin/Vinorelbin +/- cetuximab jako léčba první linie pro pokročilý nemalobuněčný karcinom plic přinesla zjištění, že přidání cetuximabu k úvodní kombinované chemoterapii cisplatinou a vinorelbinem (Navelbine, GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, Spojené království – protinádorový lék standardně používaný v léčbě NSCLC) prodlužuje celkové přežití až na 21 % u pacientů s pokročilým NSCLC exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Cetuximab je cílen proti EGFR. Tato studie je dalším z řady důkazů, že EGFR hraje nesporně důležitou úlohu při progresi některých karcinomů plic a že cílenou léčbou proti EGFR lze dosáhnout zlepšení přežití. Dále potvrzuje význam a nezbytnost pokračování v molekulárně biologickém výzkumu karcinomu plic, včetně identifikace nových cílových struktur pro cílenou léčbu.²⁴

Pozoruhodný pokrok

Neinvasivní metody pro genotypizaci nádorových buněk cirkulujících v periferní krvi. Léky jako erlotinib (Tarceva, Genentech Inc, South San Francisco, CA) a gefitinib (Ureasa, AstraZeneca, Wilmington, DE) jsou cíleny proti proteinu EGFR. U některých pacientů ale vzniká rezistence vůči těmto lékům, což bylo potvrzeno nalezením mutace genu pro EGFR v nádorových buňkách. Z výsledků nové studie vyplývá, že se investigátorům podařilo izolovat cirkulující nádorové buňky z periferní krve pacientů s NSCLC. Prokázali, že v souvislosti s progresí onemocnění (a v některých případech vznikem nových mutací EGFR) vzrůstá v periferní krvi množství cirkulujících nádorových buněk s mutací EGFR. Snížení počtu cirkulujících nádorových buněk bylo spojeno s regresí tumoru.

Molekulární charakteristika cirkulujících nádorových buněk tedy představuje eventuální možnost neinvasivní metody pro monitoring genetického profilu nádorových buněk během terapie. Tento neinvasivní přístup je mimořádně významný i proto, že ne všichni pacienti s nádorem plic jsou operabilní, a tedy zdaleka ne u všech je k dispozici nádorová tkáň pro bližší genetickou analýzu.²⁵

NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU

Díky pokroku, který přinesla spolupráce v rámci rozsáhlých multicentrických klinických studií, mají dětské pacienty s diagnostikovaným nádorovým onemocněním lepší šanci na vyléčení a přežití než kdykoli dříve. V mnoha případech je jejich přežití významně lepší než u dospělých jedinců. Na druhou stranu se odborníci více poučili o pozdních důsledcích a nežádoucích účincích protinádorové terapie podané v dětském věku. Tyto znalosti jsou v současnosti aplikovány na existující léčebné postupy u nádorů dětského věku s cílem je optimalizovat a jsou také uplatněny při sledování zdravotního stavu dospělých jedinců, kteří byli v dětství léčeni pro nádorové onemocnění.

V posledním roce přinesly klinické studie větší množství informací o tom, jaký pozdní dopad může mít protinádorová terapie v dětství na zdraví přeživších pacientů. Jedná se o vyšší riziko kardiálního onemocnění a leukémie. Další informace se týkají možnosti predikce léčebných výsledků u leukémie. V dalším výzkumu se podařilo rozpoznat genetický ukazatel predispozice pro vznik neuroblastomu u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou této vzácné onkologické diagnózy.

Významný pokrok

Pacienti, kteří přežili nádorové onemocnění dětského věku, čelí zvýšenému riziku kardiálního onemocnění. Zpráva ze studie zabývající se přežitím po protinádorové léčbě v dětském věku (Childhood Cancer Survivor Study) ukazuje, že pacienti přežívající po léčbě nádoru v dětském věku mají v dospělosti v odstupe 30 let od onkologické diagnózy pět- až desetkrát vyšší pravděpodobnost vzniku kardiálního onemocnění než jejich zdraví sourozenci. Studie zaznamenala tyto výsledky (i přesto, že celkově je výskyt poměrně nízký): 2 % měla aterosklerózu, u 4 % došlo ke vzniku chronického srdečního selhání, u 1 % ke vzniku infarktu myokardu, u 3 % k onemocnění perikardu a u 4 % byla zjištěna chlopněvá vada.

Childhood Cancer Survivor Study sledovala doposud největší skupinu lidí přežívajících po léčbě nádoru v dětském věku na světě a díky ní máme k dispozici největší soubor informací ve vztahu k výskytu pozdních nežádoucích účinků protinádorové terapie. Tato nová zjištění podtrhují potřebu edukovat pacienty, jejich rodiny a také další poskytovatele zdravotní péče o riziku pozdních kardiovaskulárních nežádoucích účinků protinádorové terapie. Cílem je zajistit, aby tyto pacienti byli po léčbě pečlivě sledováni ještě po řadu dalších let.²⁶

Pozoruhodný pokrok

Byl identifikován gen zvyšující riziko vzniku neuroblastomu. Genetickým studiem neuroblastomu u 18 rodin se podařilo odborníkům identifikovat dědičnou predispozici pro vznik hereditárního neuroblastomu. Tento gen je lokalizován na chromosomu 2p24-23. Familiární forma neuroblastomu se vyznačuje agresivním průběhem a v dětství je obvykle letální. Autoři publikace spekulují, zda by inaktivací tohoto genu nebylo možno ovlivnit také vznik nefamiliární formy lidského neuroblastomu.

Tato zjištění by mohla být nápomocná v predikci rizika vzniku neuroblastomu u dětí z rodin s pozitivní anamnézou neuroblastomu. Navíc mutace stejného genu jsou spojeny s výskytem daleko častějšího nádorového onemocnění: anaplastického velkobuněčného lymfomu. Vývoj cílené biologické léčby pro léčbu anaplastického velkobuněčného lymfomu by mohl potenciálně přinést benefit i pro pacienty s neuroblastomem.²⁷

Expozice některým druhům protinádorových léků v dětském věku zvyšuje riziko vzniku leukémie. Studie skupiny pro dětskou onkolo-

gii (Children's Oncology Group) prokázala, že děti léčené pro primární nádorové onemocnění deriváty platiny a etoposidem mají třikrát až šestkrát vyšší riziko vzniku sekundárního (s primární terapií souvisejícího) myelodysplastického syndromu (porucha krvetvorby v kostní dřeni, hodnocená jako prekanceróza) a akutní myeloidní leukémie, tedy krátce po regulování známé expozice alkylačním cytostatikům a antracyklinům (běžně používaná cytostatika, která jsou všeobecně známa pro své potenciální riziko vzniku leukémie).

Vezmeme-li v úvahu fakt, že platinové deriváty a etoposid jsou léky standardně používané v léčbě nádorů dětského věku, pak je spojitost mezi expozicí těmto preparátům a výskytem akutní myeloidní leukémie dostatečným důvodem pro dlouhodobé sledování těchto pacientů po ukončení jejich terapie. Navíc nám tato zjištění poskytují i dostatečné důvody, proč je i nadále nutné hledat alternativní léčebné přístupy s cílem maximálně redukovat riziko vzniku sekundární leukémie.²⁸

Minimální reziduální choroba je užitečným ukazatelem pro predikci léčebných výsledků u leukémie. Minimální reziduální choroba (minimal residual disease – MRD), nebo také množství nádoru, které po léčbě přetrvává v těle, je měřítkem používaným k hodnocení účinnosti terapie a k predikci pacientovy prognózy. Bývá hodnocena u dětí léčených pro akutní lymfoblastickou leukémii (ALL) v době 1. až 3. měsíce probíhající terapie. Studie, která hodnotila MRD později v průběhu další léčby, zjistila, že jen u relativně malého množství pacientů s ALL byla zjištěna MRD v 5. až 6. měsíci probíhající léčby (4,8 % pacientů), ale také že tyto pacienti s pozdní MRD měli špatnou prognózu (pouze u 43 % nedošlo po pěti letech k relapsu onemocnění ve srovnání s 83 % těch, kteří neměli potvrzenou pozdní MRD). Tento závěr naznačuje, že MRD po iniciační terapii pro ALL je důležitým biomarkerem, který lze využít jako náhradní cíl pro design klinických studií hledajících účinnější léčebné protokoly pro léčbu ALL v dětském věku.²⁹

SARKOMY

Sarkomy jsou vzácná nádorová onemocnění, která mohou vzniknout v kterékoli oblasti lidského těla, byť asi polovina sarkomů vzniká v končetinových lokalizacích. Existuje více než 50 různých typů sarkomů měkkých tkání, které vycházejí z tkání tukových i svalových, nervů, šlach a krevních a lymfatických cév. Přibližně 15 % sarkomů měkkých tkání vzniká v oblasti břicha a řada z nich je známa jako gastrointestinální stromální tumory (GIST). Ewingův sarkom je vzácný sarkom měkkých tkání, který se nejčastěji objevuje v dětském věku. Osteosarkomy jsou nejčastěji nádory vycházející z kostí.

Protože se tyto nádory významně liší podle původu tkáně, z níž vycházejí, liší se i jejich léčba. Díky pokroku v molekulární biologii se podařilo identifikovat nové léčebné cíle pro vývoj léků proti sarkomům měkkých tkání. V posledním roce se objevila řada slibných výsledků klinických studií s cílenými protinádorovými léky pro léčbu sarkomů měkkých tkání, včetně Ewingova sarkomu a gastrointestinálních stromálních tumorů.

Pozoruhodný pokrok

Protilátka proti receptoru pro inzulinu podobný růstový faktor 1 (anti-IGF-1R) se ukazuje jako slibná v léčbě sarkomů. Ve studii fáze I bylo zjištěno, že asi jedna třetina pacientů se sarkomy zaznamenala buď částečnou léčebnou odpověď ve smyslu regrese nádoru nebo stabilizaci onemocnění při léčbě protilátkou proti receptoru

pro inzulínu podobný růstový faktor 1. Tato protilátka je označena jako CP-751,871. Největší léčebná odpověď byla zaznamenána u pacientů s Ewingovými sarkomy. Vezmeme-li v úvahu, že sarkomy jsou nádory více závislé na signální dráze zprostředkované inzulínu podobným růstovým faktorem, pak protilátky proti inzulínu podobnému růstovému faktoru lze považovat i za potenciálně aktivní v léčbě proti sarkomovým onemocněním.³⁰

Sorafenib zpomaluje progresi refrakterních gastrointestinálních stromálních tumorů. Ve studii II. fáze se podařilo podáváním sorafenibu dosáhnout kontroly progresu a růstu nádoru u 71 % pacientů s GIST, u nichž došlo ke vzniku rezistence na léčbu imatinibem (Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) a sunitinibem (Sutent, Pfizer Inc, New York, NY). Medián přežití bez známek progresu onemocnění byl 5,3 měsíce a medián celkového přežití činil 13 měsíců. Tyto předběžné výsledky ukazují, že sorafenib by mohl být další léčebnou alternativou pro pacienty s GIST, u nichž došlo k rozvoji lékové rezistence vůči imatinibu nebo sunitinibu, tedy dvěma cíleným biologickým lékům, které byly doposud schváleny pro léčbu tohoto onemocnění. Ke skutečnému zhodnocení léčebného potenciálu sorafenibu pro léčbu GIST je ale zapotřebí výsledků z dalších klinických studií.³¹

NÁDORY KŮŽE

Bazocelulární a spinocelulární karcinomy kůže nadále zůstávají nejčastěji se vyskytujícími typy nádorového onemocnění kůže. Jejich léčba je obvykle úspěšná a jejich výskytu lze obvykle zabránit zajištěním adekvátní ochrany proti slunečnímu záření. Naproti tomu maligní melanom zůstává nádorem kůže se smrtelnou bilancí. Jeho léčba je poměrně úspěšná, pokud je zjištěn v časném stadiu. Maligní melanom, který se dále rozšířil, je považován za smrtelné onemocnění.

Ve výsledcích klinických studií publikovaných v posledním roce je popsáno několik nových přístupů, jimiž lze zpomalit progresi pokročilého maligního melanomu a snížit riziko rekurence tohoto onemocnění. Další výzkum byl poté zaměřen na využití dermatoskopie pro analýzu kožních lézí.

Významný pokrok

Pegylovaný interferon snižuje riziko rekurence melanomu. Studie EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny) fáze III prokázala, že jednoletá léčba pegylovaným interferonem snižuje o 18 % riziko rekurence maligního melanomu klinického stadia III, který byl chirurgicky odstraněn, ve srovnání s pacienty, kteří byli pouze sledováni. Čtyřleté přežití bez známek rekurence choroby bylo zaznamenáno ve 45,6 % případů ve skupině pacientů léčených adjuvantně pegylovaným interferonem 2b proti 38,9 % případů ve skupině sledovaných pacientů. Celkové přežití bylo v obou skupinách stejné. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými v souvislosti s podáváním interferonu byly únava, jaterní toxicita a deprese.

Interferon je již po řadu let součástí standardní léčby, ať ke snížení rizika rekurence onemocnění, nebo i s cílem zpomalení progresu metastatického onemocnění, jeho podávání ale v žádném případě nevede k vyléčení onemocnění. Pegylovaný interferon je léková forma interferonu, která umožňuje delší cirkulaci léku v organismu pacienta, při současném snížení injekčních aplikací ze tří týdně na jednu týdně. Výsledky této studie naznačují, že pegylovaný interferon by mohl sehrát úlohu v léčbě pacientů s maligním melanomem ve III. klinickém stadiu po chirurgickém odstranění.³²

Pozoruhodný pokrok

Sorafenib zlepšuje přežití bez známek progresu u pokročilého maligního melanomu. Výsledky randomizované klinické studie fáze II ukazují, že sorafenib v kombinaci s dacarbazinem (chemoterapeutikum/cytostatikum, které je považováno za standard v léčbě pokročilého melanomu) prodlužuje o 34 % přežití bez známek progresu onemocnění u pacientů s pokročilým maligním melanomem ve srovnání s léčbou dacarbazinem samotným. Medián přežití bez známek progresu onemocnění u pacientů, kteří dostávali sorafenib plus dacarbazin, činil 21,1 týdne, zatímco u pacientů léčených pouze dacarbazinem plus placebem to bylo pouze 11,7 týdne.

Pokud budou tyto výsledky potvrzeny studií fáze III, pak by se sorafenib mohl stát součástí standardních léčebných režimů pro pacienty s melanomem. Lék je cílen proti jednotlivým komponentám na signální dráze zprostředkované Raf kinázami, která je u pokročilého maligního melanomu zvýšeně aktivována.³³

Studie ukazuje význam dermatoskopie pro analýzu kožní lézí

Australská metaanalýza potvrdila, že dermatoskopie je v hodnocení kožních lézí suspektních z diagnózy maligního melanomu přesnější než běžná aspekce kůže při klinickém vyšetření. Dermatoskopie je neinvazivní technika, která umožňuje provést přímé mikroskopické zhodnocení okem neviditelných diagnostických rysů v pigmentovaných kožních lézích v podmínkách běžné klinické praxe. Tato technologie napomáhá odborníkům stratifikovat pacienty na ty, u nichž je vhodné podrobnější zhodnocení (jako biopsie), a na pacienty s nerizikovými kožními lézemi.³⁴

PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Pokrok v oblasti molekulární biologie a s ním spojené lepší porozumění mechanismům, které souvisejí se vznikem nádorových onemocnění, nyní umožňují zdravotnickým profesionálům hledat nové cesty vedoucí ke snížení rizika vzniku nádorového onemocnění (obrázek 2, 3 a 4). V uplynulém roce byly uveřejněny dvě studie, které ozřejmily, jaký význam má lék běžně podávaný pacientům s benigní hyperplazií prostaty ve smyslu snížení rizika vzniku karcinomu prostaty.

Pozoruhodný pokrok

Byla objasněna souvislost mezi podáváním finasteridu a výskytem high grade karcinomu prostaty. Finasterid je lék, který je běžně podáván v léčbě benigní hyperplazie prostaty a který se také ukázal jako slibný preparát pro prevenci vzniku karcinomu prostaty. Účinkuje mechanismem inhibice enzymu 5-alfa reduktázy, jež katalyzuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteronové hormony, jež dále podporují vznik a růst karcinomu prostaty. Předběžnými výsledky ze studie PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) – první randomizované klinické studie, která porovnávala účinnost podávání finasteridu versus placebo jako prevence karcinomu prostaty – bylo potvrzeno, že dávkou 5 mg finasteridu denně podávanou mužům, kteří pravidelně podstupovali screeningové vyšetření, lze během sedmiletého období signifikantně snížit celkové riziko vzniku karcinomu prostaty z 24,4 % na 18,4 % (relativní snížení rizika o 24,8 %). Vedlejším výsledkem této studie ale bylo zjištění, že ve skupině s finasteridem došlo k vyššímu výskytu agresivnější formy (high grade) karcinomu prostaty (6,4 %) než ve skupině léčených placebem, kde byl tento počet nižší (5,1 %). Tato informace přinutila odborníky k dalšímu zamyšlení nad výsledky studie a k hledání možné příčiny

Nádorová incidence a mortalita: 2008			Pětileté přežití pacientů vyjádřené v %: 1975 až 2003 (vybrané druhy nádorových onemocnění)			
Druh nádoru	Odhadovaný počet úmrtí	Odhadovaný počet nových případů	Druh nádoru	1975–1977 (v %)	1984–1986 (v %)	1996–2003 (v %)
Všechny druhy*	565,650	1,437,180	Všechny druhy	50	54	66
Plíce a bronchy	161,840	215,020	Prostata	69	76	99
Kolorektum	49,960	148,810	Štítná žláza	93	94	97
Prs	40,930	184,450	Testikulární nádory	83	93	96
Slinivka/pankreas	34,290	37,680	Melanom†	82	87	92
Prostata	28,660	186,320	Prs	75	79	89
Nehodgkinský lymfom	19,160	66,120	Hodgkinův lymfom	74	79	86
Játra	18,410	21,370	Endometrium	88	84	84
Ovaria	15,520	21,650	Močový měchýř	74	78	81
Jícen	14,280	16,470	Děložní čípek	70	68	73
Močový měchýř	14,100	68,180	Ledviny	51	56	66
Ledviny	13,010	54,360	Rektum	49	57	66
CNS	13,070	21,810	Hrtan	67	66	64
Žaludek	10,880	21,500	Tračník	51	59	65
Mnohočetný myelom	10,690	19,920	Nehodgkinské lymfomy	48	53	64
Akutní myeloidní leukémie	8,820	13,290	Nádory orální [‡]	53	55	60
Melanom	8,420	62,480	Leukémie	35	42	50
Endometrium	7,470	40,100	Ovaria	37	40	45
Chronická lymfatická leukémie	4,390	15,110	CNS	24	29	35
Hrtan	3,670	12,250	Mnohočetný myelom	26	29	34
Nádory měkkých tkání	3,680	10,390	Žaludek	16	18	24
Děložní čípek	3,870	11,070	Plíce	13	13	16
Žlučník	3,340	9,520	Jícen	5	10	16
Hltan	2,200	12,410	Játra	4	6	11
Ústa	1,840	10,820	Slinivka břišní	2	3	5
Jazyk	1,880	10,140				
Ostatní nádory ústní dutiny	1,670	1,940				
Nádory dětského věku [†]	1,545	10,730				
Štítná žláza	1,590	37,340				
Akutní lymfoblastická leukémie	1,460	5,430				
Kostí a klouby	1,470	2,380				
Tenké střevo	1,110	6,110				
Hodgkinův lymfom	1,350	8,220				
Vulva	870	3,460				
Vagina	760	2,210				
Močovod	700	2,290				
Anus	680	5,070				
Chronická myeloidní leukémie	450	4,830				
Testikulární nádory	380	8,090				
Penis	290	1,250				
Oko	240	2,390				

* Data pro incidenci a mortalitu na všechny druhy nádorových onemocnění zahrnují i ty, které nejsou uvedeny v tabulce, včetně neepiteliálních kožních nádorů, dalších nádorů ze zažívacího a respiračního ústrojí, dutiny ústní a endokrinních nádorů, dalších druhů leukémií a nádorů neznámého origa.

† Nádory dětského věku zahrnují leukémie, nádory mozku a nervového systému, neuroblastomy, Wilmsův tumor, Hodgkinovy lymfomy, rhabdomyosarkomy, retinoblastomy, osteosarkomy a Ewingovy sarkomy u dětí od 0 do 14 let věku.

‡ Další typy kožních nádorů – včetně spinocelulárních a bazocelulárních kožních nádorů – postihují každoročně více než 1 milion lidí ve Spojených státech amerických a v tomto přehledu nejsou započteny.

§ Mezi nádory orální jsou zařazeny nádory nosu, úst, jazyka, krku a hltanu.

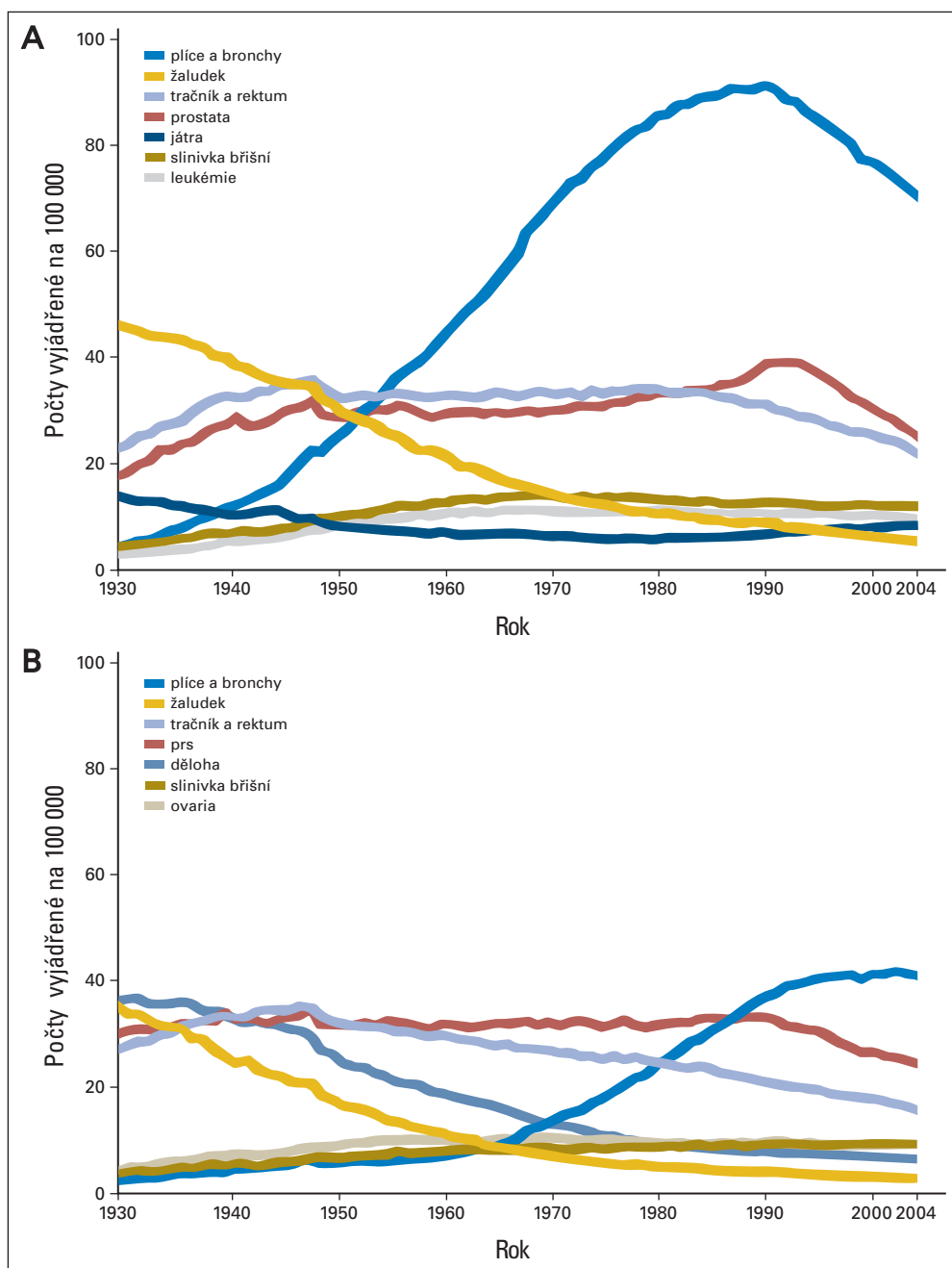
Obrázek 2. Onkologické statistické údaje: Incidence a mortalita nádorových onemocnění, údaje o přežití a pětiletém přežití v letech 1975 až 2003. Incidence a mortalita všech nádorových onemocnění zahrnuje i nádorová onemocnění, která nejsou uvedena v jednotlivých podskupinách, včetně neepiteliálních kožních nádorů, dalších nádorů vycházejících trávicího ústrojí, respiračního ústrojí, nádorů dutiny ústní a endokrinních nádorů, dalších typů leukémií a nádorů neznámého původu. Zdroj: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2008.

tohoto výsledku. V analýze publikované v minulém roce investigátoři hodnotili velikost tumorů a další vlastnosti těchto high grade karcinomů a hledali vysvětlení výše uvedených výsledků studie PCPT. Zjistili, že podáváním finasteridu bylo dosaženo zmenšení objemu prostaty, zatímco ve skupině s placebem k tomuto efektu nedošlo. Tato skutečnost tedy zvýšila pravděpodobnost detekce high grade karcinomu prováděnými biopsiemi. Jinými slovy, léčba finasteridem vedla ke zvýšení senzitivity hladiny PSA jako screeningového testu.

Navíc v podskupině high grade karcinomů ve skupině mužů léčených finasteridem se jednalo o méně rozsáhlé postižení než v podskupině high grade karcinomů diagnostikovaných u mužů

ve skupině s placebem. Toto zjištění znovu potvrzuje, že finasterid v žádném případě nezvyšuje riziko vzniku agresivnější formy karcinomu prostaty. Autoři také poznamenávají, že se nepodařilo nalézt ani jeden možný mechanismus, který by uspokojivě vysvětlil vyšší výskyt high grade karcinomů prostaty pozorovaný mezi muži, kteří ve studii PCPT užívali finasterid.³⁵

Dodatečná studie, která použila statistický model pro detekci karcinomu prostaty ve studii PCPT, potvrdila tyto závěry zjištěním, že objem prostatické tkáně byl o 25 % menší ve finasteridové skupině oproti skupině s placebem a že pravděpodobnost detekce high grade karcinomu prostaty klesá v závislosti na rostoucím prostatickém objemu.³⁶



Obrázek 3. Trend mortality na nádorová onemocnění: křivky úmrtí na nádorová onemocnění u (A) mužů a (B) žen. Zdroj: *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, GA; American Cancer Society, 2008.

DOSTUPNOST PĚČE

Dostupnost zdravotnické péče obecně a zejména v onkologické praxi zůstává v popředí zájmu jak pacientů, tak poskytovatelů zdravotní péče. Rozbor rozložení onkologických pracovních sil za rok 2008 předpovídá, že se stárnutím současné populace a prodlužujícím se přežíváním osob s nádorovým onemocněním lze vbrzku očekávat významný nedostatek onkologů.

Náklady na péči jsou rovněž v centru zájmu pacientů; velký zájem vyvolala zejména cena nových cílených biologických léků, a to vzhledem k tomu, že náklady na léčbu některými z těchto preparátů překračují desítky tisíc dolarů ročně, a to aniž by bylo v některých situacích dosaženo zlepšení přežití pacientů delšího než několik měsíců. V loňském roce se vzestupem nákladů na vstupní protinádorovou léčbu zabývala jedna klinická studie. Další studie zkou-

mala, jak mohou změny ve zdravotním pojištění ovlivnit pacientovu volbu testů v rámci protinádorového screeningu.

Významný pokrok

Do roku 2020 bude zaznamenán nedostatek onkologů. Nová studie se zabývala trendy ve využití onkologických služeb ve Spojených státech v letech 1998 až 2003 a určením budoucích trendů v této oblasti. Předpokládaný počet onkologických pacientů ve Spojených státech by měl vzrůst o 55 %, z 11,8 milionu v roce 2005 na 18,2 milionu v roce 2020. Celkově by měl počet onkologických návštěv stoupnout z 38 milionů v roce 2005 na 57 milionů v roce 2020.

Autoři došli k závěru, že využívání onkologických služeb bude v letech 2005 až 2020 významně narůstat. Tento nárůst bude zapříčiněn jednak vzrůstajícím počtem pacientů přežívajících po léčbě

Protinádorové léky schválené FDA k použití v klinické praxi: listopad 2006 až říjen 2008

Nově schválené léky

Generický název	Komerční název	Terapeutické indikace	Datum schválení
Bendamustin hydrochlorid	Treanda	Chronická lymfatická leukémie	20. 3. 2008

Rozšíření terapeutických indikací již schválených léků

Generický název	Komerční název	Terapeutické indikace	Datum schválení
Dasatinib	Sprycel	Léčba chronické fáze chronické lymfatické leukémie při rezistenci nebo intoleranci předchozí léčby, včetně léčby imatinib mesylátem*	8. 11. 2007
Sorafenib	Nexavar	Inoperabilní hepatocelulární karcinom [†]	16. 11. 2007
Bevacizumab	Avastin	Karcinom prsu [‡]	22. 2. 2008
Bortezomib	Velcade	Iniciální léčba mnohočetného myelomu [§]	23. 6. 2008

Molekulární prognostické testy

Název testu	Indikace k použití	Datum schválení
TOP2A FISH pharmDx	Prognóza u karcinomu prsu [¶]	11. 1. 2008
SPOT-Light HER2 CISH	Prognóza u karcinomu prsu	8. 7. 2008
Test Pathwork Tissue of Origin	Druh nádorových buněk [#]	TBC

Vysvětlivky k symbolům v tabulce:

* Schváleno nové dávkovací schéma. FDA již v roce 2006 garantoval urychlení schválení dasatinibu pro léčbu dospělých v chronické fázi, akcelerované fázi a myeloidní/lymfoblastické fázi u chronické myeloidní leukémie v případě rezistence nebo intolerance předchozí léčby, včetně léčby imatinib mesylátem. V roce 2006 se také FDA zavázal k pravidelnému schvalování léčby u pacientů s Philadelphia-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií.

† FDA schválil sorafenib pro léčbu karcinomu ledvin v roce 2005.

‡ FDA schválil léčbu bevacizumabem: v roce 2004 u kolorektálního karcinomu a v roce 2006 u nemalobuněčného karcinomu plic.

§ V roce 2005 schválil FDA bortezomib do druhé linie léčby mnohočetného myelomu (u pacientů předléčených alespoň jednou linií terapie), ještě předtím v roce 2003 byl tento lék odsouhlasen pro terapii refrakterního mnohočetného myelomu.

¶ Testovací technologie pro stanovení overexpresie genu pro topoizomerázu 2 alfa (TOP2A) k posouzení míry rizika recurence nádorového onemocnění a dlouhodobého přežití u vysoce rizikových pacientek s karcinomy prsu.

|| Test, který kvantifikuje počet kopií genu pro HER2 v nádorové tkáni.

Test ke srovnání genetického materiálu z nádorové tkáně pacientů s genetickou informací z dalších typů maligních onemocnění z vytvořené databáze, s cílem určit, o jaký druh nádorových buněk se jedná. Zahrnuje 15 běžných druhů maligních nádorů, včetně nádorů močového měchýře, prsu a karcinomů kolorektálních.

Obrázek 4. Protinádorové léky schválené Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léků (US Food and Drug Administration, FDA) pro použití v klinické praxi: říjen 2007 až září 2008. CP, chronická fáze; FISH, fluorescenční hybridizace in situ; CISH, chromagenní hybridizace in situ; TBC, chemoterapie založená na taxanech.

pro nádorová onemocnění, jednak stárnutím populace. Zaznamenali také, že Spojené státy by mohly čelit akutnímu nedostatku klinických onkologů, pokud nebude v současné době vynaloženo úsilí tento nepříznivý trend zvrátit a kompenzovat rostoucí potřebu v této oblasti.³⁷ Nezávislá analýza ASCO, která vychází z údajů této studie, stanovila, že Spojené státy americké by mohly do roku 2020 čelit nedostatku asi 2 550 až 4 000 onkologů.

Pozoruhodný pokrok

Volba screeningových vyšetření nádorových onemocnění by mohla být ovlivněna změnami ve zdravotním pojištění. Některé plány zdravotní péče s vysokými odpočitatelnými položkami by mohly vést k tomu, že se pacienti budou vyhýbat preventivní péči, jakou představují například screeningová vyšetření. Studie, která byla provedena v Massachusetts, ukázala, že lidé, kteří přešli z organizace HMO (Health Maintenance Organization) na plán zdravotního pojištění s vysokými odpočitatelnými položkami (které plně pokrývá mamografii, cytologii a Papanicolaouovy testy a vyšetření stolice na okultní krvácení, ale již ne kolonoskopii, flexibilní sigmoidoskopii nebo dvojkontrastní baryovou irigoskopii), sice nadále absolvovali screeningová vyšetření, ale častěji využili možností jiných screeningových vyšetření než těch, která jim byla hrazena z předchozího zdravotního pojištění. Příkladem může být například častější volba

testu na okultní krvácení do stolice spíše než kolonoskopie (pozitivní test na okultní krvácení do stolice je signálem k provedení kolonoskopie). Tyto výsledky naznačují, že lidé budou mít zájem o provedení screeningových vyšetření tak dlouho, dokud jim tato vyšetření budou hrazena z jejich zdravotního pojištění.³⁸

Náklady na iniciální protinádorovou léčbu vzrůstají. V letech 1991 až 2002 byl zaznamenán signifikantní vzestup nákladů na iniciální protinádorovou léčbu u starších pacientů s karcinomy prsu, tračniku, prostaty a plic. U pacientů diagnostikovaných v roce 2002 hradil Medicare za iniciální léčbu každého pacienta s nádorem plic v průměru 39 891 dolarů, za každého pacienta s kolorektálním karcinomy 41 134 dolarů a za každého pacienta s karcinomy prsu 20 964 dolarů. Tato čísla v přepočtu na inflaci odrážejí skutečný vzestup nákladů oproti 1991 o 7 139 dolarů, 5 345 dolarů a 4 189 dolarů. V kontrastu k těmto údajům se např. průměrná platba Medicare za iniciální léčbu karcinomu prostaty během tohoto období snížila o 196 dolarů na 18 261 dolarů v roce 2002.

Autoři článku uvádějí, že vzestup nákladů na iniciální léčbu odráží větší množství pacientů, kteří jsou léčeni kombinací chirurgie a adjuvantní léčby a stejnou měrou se odráží i vzestup ceny této léčby. Dále se shodují, že tento trend bude nejspíše v nejbližší budoucnosti pokračovat, ale ekonomický dopad bude nejspíše zmírněn lepším (účinnějším a cíleným) využitím drahých léků.³⁹

KVALITA ŽIVOTA

Význam kvality života pacientů s onkologickým onemocněním nadále vzrůstá, nejspíše v souvislosti s faktem, že lidé žijí s tímto druhem onemocnění déle. Výzkum v této oblasti je také na vzestupu. Během posledního roku byla publikována studie, která se zabývala významem akupunktury jako způsobu, jak minimalizovat vedlejší účinky po předchozím chirurgickém výkonu.

Pozoruhodný pokrok

Akupunktura přináší úlevu od bolesti a pocitu sucha v ústech po chirurgickém výkonu u nádoru hlavy a krku. V této práci autoři uvádějí, že akupunktura se jeví jako výhodnější způsob, kterým lze dosáhnout úlevy od bolesti, dysfunkce a pocitu sucha v ústech u pacientů, kteří podstoupili chirurgický výkon pro nádor hlavy a krku před třemi a více měsíci. Tyto vedlejší účinky jsou poměrně běžné u pacientů léčených pro nádory hlavy a krku. Obvyklý způsob léčby těchto potíží zahrnuje fyzioterapii, protizánětlivé léky a analgetika. V této studii bylo prokázáno, že pacienti, u nichž byla v rámci léčby těchto symptomů použita akupunktura, dosahovali lepších výsledků a kontroly těchto příznaků (39 %) než pacienti, kteří byli léčeni konvenčními postupy (7 %).⁴⁰

DOPORUČENÍ

Jak informuje tato zpráva, bylo v minulém roce dosaženo některých významných pokroků v boji proti nádorovým onemocněním. Díky novým léčebným postupům se podařilo prodloužit přežití pacientů a snížit riziko rekurencí nádorového onemocnění, a to i u některých obtížně léčitelných nádorů. Víme více o rizikových faktorech pro vznik nádorového onemocnění. Tato skutečnost může být dále nápomocná při tvorbě preventivních programů, jejichž cílem je prevence nebo zvýšení časného zachytu onemocnění. Vlastní léčba je stále více cílena podle specifických molekulárních vlastností jednotlivých nádorů. Přibýly i informace o potřebách onkologických pacientů z hlediska dlouhodobé následné péče a sledování.

Tyto pokroky byly mimo jiné umožněny i národními investicemi do klinického výzkumu, který závisí jak na federálních fondech, tak i na účasti pacientů v klinických studiích. Financování protinádorového výzkumu z federálních fondů však stagnuje a klinických studií se v průměru účastní pouhých 5 % všech onkologických pacientů.

K urychlení tempa dosavadního výzkumu vydala ASCO dvě primární doporučení pro nadcházející rok: navýšit investice do výzkumu nádorových onemocnění a odstranit bariéry, které brání širší účasti pacientů v klinických studiích.

Navýšení investic pro klinický výzkum nádorových onemocnění

Spojené státy se v současnosti nacházejí uprostřed historicky nejdelsího období, během něž nedošlo k navýšení financování pro onkologický výzkum. Finanční rozpočet NIH a NCI nebyl v posledních pěti letech navýšen vůbec. Pokud by se stávající rozpočet přepočítal s ohledem na biomedicínskou inflaci, pak došlo od roku 2003 ke snížení rozpočtu pro NIH o 13 % a od roku 2004 ke snížení rozpočtu NCI o 12 % – což činí pokles o 500 milionů dolarů. Výsledkem tohoto trendu je nižší počet výzkumných projektů z důvodu nedostatečných fondů, do klinických studií je zařazováno méně pacientů a mladí lékaři, kteří jsou zapojeni do výzkumu nádorových onemocnění, hledají obtížně způsob, jak financovat své projekty.

Pro urychlení tempa onkologického výzkumu se ASCO i další organizace domáhají navýšení financování a investic do této oblasti alespoň o 2 miliardy dolarů, aby bylo možno tento nepříznivý trend zvrátit, udržet krok s inflací a zachovat světovou úroveň onkologického výzkumu a jeho infrastruktury ve Spojených státech. Z dlouhodobého hlediska bude zapotřebí ještě větších investic, aby bylo možno maximálně zúročit řadu zajímavých poznatků ze základního preklinického výzkumu a převést tyto poznatky do klinické praxe.

Odstranění bariér, které brání širší účasti pacientů v klinických studiích

Účast pacientů v klinických studiích je nezbytnou součástí výzkumu nových léků. Pro samotné pacienty tvoří také jedinečnou možnost, jak získat přístup k novým lékům a léčebným postupům, a to dlouho před jejich zavedením do běžné klinické praxe. Skýtá i možnost získat přístup k vysoce kvalitní péči a napomoci budoucím generacím pacientů se stejným druhem onemocnění.

ASCO přichází s několika doporučeními, jak zvýšit důvěru pacientů a získat je pro účast v klinických studiích:

- Zabezpečit pacientům v klinických studiích úhradu rutinních nákladů. Přestože jsou pacienti povzbuzováni k účasti v klinických studiích, které představují velmi rozumnou léčebnou alternativu, je skutečností, že Medicare a další soukromé zdravotní pojišťovny mohou pacientovi odmítnout úhradu některých rutinních nákladů z důvodu, že taková léčba je experimentální, a tedy nebude hrazena z pacientova zdravotního pojištění. Nebude-li mít pacient jistotu úhrady nákladů spojených s takovou léčbou, existuje možnost, že účast v klinické studii odmítne z důvodu obav z nutných výdajů.
- Již více než deset let se ASCO spolu s patientskými organizacemi snaží o reformu úhrad ve vztahu ke klinickým studiím. Toto úsilí nyní konečně vyústilo ve změnu úhradové politiky Medicare. Legislativně se tak podařilo ve více než 20 státech zajistit, že náklady spojené s léčbou v klinických studiích budou hrazeny ze zdravotního pojištění. Výsledkem této snahy na federální, státní i privátní úrovni je všeobecné povědomí o tom, jak nesmírný význam mají klinické studie pro kvalitu onkologické péče. Na druhou stranu je nutno poznamenat, že tato úhradová strategie není vždy dodržována a že v řadě států není uzákoněno, že ze soukromého zdravotního pojištění budou hrazeny i rutinní náklady na léčbu v rámci klinických studií. Pro řadu pacientů je tak i nadále účast ve studii mimo jejich dosah.
- ASCO podporuje zákony a doporučené postupy, které vyžadují, aby z veřejného i soukromého zdravotního pojištění byly ve všech státech hrazeny náklady na léčbu v rámci klinických studií, které 1. poskytují léčbu s terapeutickým záměrem; 2. podléhají danému psanému protokolu; 3. byly podrobeny vědeckému přezkoumání nezávislým panelem kvalifikovaných expertů.
- Zajistit dostupnost klinických studií patientským komunitám. Převážná většina onkologických pacientů (více než 80 %) je léčena na onkologii v místě svého bydliště (spíše než v rámci specializovaných onkologických center a velkých nemocnic). Zapojením regionálních onkologických pracovišť a jejich účastí v klinických studiích by bylo možno dosáhnout dalšího navýšení počtu pacientů.
- V současných podmínkách pokrývá NCI vyplácená úhrada za každého pacienta zařazeného do klinické studie zhruba jednu třetinu nákladů spojených s péčí o tohoto pacienta. Některé onkologické praxe (včetně některých nemocnic nebo center)

se tak mohou potýkat s nedostatkem financí k pokrytí úhrady ostatních nákladů na péči. Z tohoto důvodu se ASCO domáhá navýšení fondů NCI tak, aby bylo možno kompenzovat veškeré náklady spojené s péčí o pacienty v klinických studiích.

- Zajistit, aby do klinických studií byli zařazováni pacienti všech rasových a věkových skupin. Minoritní skupiny pacientů, pacienti staršího věku a společnost jako celek benefitují z populačně pestrých klinických studií. Výzkum naznačil, že větší účast národnostních menšin a dalších obecně méně zařazovaných populačních podskupin v klinických studiích napomáhá lékařům v léčbě onemocnění, která se disproporčně objevují právě v těchto podskupinách.
- Studie prokázaly, že lidé z rasových menšin nebo starší pacienti jsou méně ochotni k účasti v klinických studiích nebo jim tato možnost není nabídnuta. Tato skutečnost se odráží v nedostatku informací o tom, jak nádorová onemocnění ovlivňují tu kterou rasu, etnikum nebo věkovou skupinu, což brání hledání a nalezení nejúčinnějších léčebných postupů pro tyto skupiny. Možnými důvody nízké účasti těchto pacientů v klinických studiích jsou nedostatek informací, nedostatečné vzdělání a nevědomost týkající se zdraví, náklady na léčbu, chybějící zdravotní pojištění, jazykové bariéry a nedůvěra ke zdravotnímu systému obecně.
- ASCO hledá způsoby, jak usnadnit přístup ke klinickým studiím, např. překladem informačních materiálů do mateřského jazyka pacientů, kteří nemluví anglicky. Navíc v rámci programu ASCO's Clinical Trials Participation Awards se tato organizace snaží ocenit každý přístup onkologických pracovišť, jehož výsledkem je účast menšinových skupin v klinických studiích.
- Zlepšit přístup ke klinickým studiím – a onkologické péči – pro menšinové skupiny pacientů zaangažováním a přítomností lékařů pocházejících z těchto menšinových skupin. To je i důvod partnerské spolupráce ASCO s iniciativou Susan G. Komen for the Cure on its Diversity in Oncology Initiative, jejímž cílem je zapojení různorodých pracovních sil do společné onkologické péče.

ASCO se připojuje k onkologickým komunitám, které volají po zvýšení různorodosti klinických studií a jež podporují ty menšinové skupiny studentů medicíny, kteří se chtějí věnovat a specializovat v onkologii. Více informací o postojích ASCO ve vztahu k investování do onkologického vývoje a ke klinickým studiím najdete na www.asco.org/ASCO/Research+Policy.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ O MOŽNÉM STŘETU ZÁJMŮ

Přestože všichni autoři vyplnili prohlášení o možném střetu zájmů, níže uvedený autor/autoři přiznávají finanční nebo jiný zájem, který by mohl být považován za relevantní ve vztahu k obsahu této zprávy. Vztahy označené „U“ jsou ty, za které nebyl autor kompenzován, vztahy označené „C“ značí situace, kdy došlo ke kompenzaci. Podrobnější informace o těchto kategoriích a/nebo postojích ASCO vůči možnému střetu zájmů najdete v sekci pod názvem the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Zaměstnání nebo vedoucí pozice: Barnett Kramer, *Journal of the National Cancer Institute* (C); Derek Raghavan, Bristol-Myers Squibb Co (C); Howard Sandler, Medscape (U), ITA Partners (C), Mitos (C)

Funkce konzultanta nebo poradce: Beth Karlan, Genzyme (C), Amgen Inc (C), Tigris (C); George Demetri, Alnylam (C), Idera (C), ZymoGenetics (C), ZioPharm (C), Daiichi-Sankyo (C), Amgen Inc (C), Bayer Pharmaceuticals (C), Merck-Serono (C), Pfizer Inc (C), Ariad (C), Plexikon (C), Novartis, Genentech, Johnson & Johnson, Infinity

(C); Mark Kris, GlaxoSmithKline (C), Merck & Co (C), Eli Lilly & Co (C), MGI Pharma (C), Pfizer Inc (C), Bayer Pharmaceuticals (C), Bristol-Myers Squibb Co (C), Boehringer Ingelheim (C), Novartis (C); Maurie Markman, Eli Lilly & Co (C), Genentech (C), Telek (C), GlaxoSmithKline (C), Cellgene (C), CTI (C), Ortho Biotech (C); Robert Mayer, Celgene (C); David Pfister, Sanofi-aventis (C); Derek Raghavan, YM Biosciences (U), Revolution Health Care Website (C), GlaxoSmithKline (C), Isis Pharmaceuticals (C), Schering-Plough (C); Gregory Reaman, Enzon Pharmaceuticals (C); Howard Sandler, Sanofi-aventis (C), TAP (C), General Electric (C), Genentech (C), Calypso (C); Richard L. Schilsky, Roswell Park Cancer Institute (C), Ontario Institute of Cancer Research (C), University of California at San Francisco (C), University of Texas Southwestern Medical Center-Simmons Cancer Center (C), University of North Carolina-Chapel Hill GI SPORE (C), Novartis (U), Dana Farber Cancer Institute (C), AdventRx Pharmaceuticals (C), Fred Hutchinson Cancer Research Center (C), National University of Singapore (C), M. D. Anderson Cancer Center (C)

Vlastnictví akcií: George Demetri, Coley Pharmaceutical Group; Howard Sandler, Amgen Inc, Genentech, Dendreon, Cytogen

Honoráře: Julie Gralow, Roche, Novartis, Genentech; Eric Winer, Amgen Inc, Genomic Health; Beth Karlan, GlaxoSmithKline, Genentech, Eli Lilly & Co; George Demetri, PharmaMar, Pfizer, Novartis; Patricia Ganz, Novartis, Roche, Ortho Biotech, Amgen Inc, Pfizer; Maurie Markman, Telek, Ortho Biotech, Eli Lilly & Co, Genentech, CTI, Bristol-Myers Squibb Co, Merck & Co; Howard Sandler, Sanofi-aventis, AstraZeneca, Amgen Inc; Linda Vahdat, Bristol-Myers Squibb Co

Financování výzkumu: Julie Gralow, Bristol-Myers Squibb Co, Sanofi-aventis, Genentech, Bayer, Amgen Inc, Novartis, Roche; Eric Winer, Aventis, Genomic Health, Genentech, Pfizer, AstraZeneca, Aventis; Beth Karlan, Genentech, Unither Pharmaceuticals; Patrick Loehrer, Eli Lilly & Co, Novartis, AstraZeneca, Imclone; George Demetri, Bristol-Myers Squibb Co, Johnson & Johnson, Genentech, Daiichi-Sankyo, Amgen Inc, Novartis, Pfizer, Infinity, PharmaMar, Ariad; Patricia Ganz, Amgen Inc; Derek Raghavan, Eli Lilly & Co; Howard Sandler, Sanofi-aventis

Znalecký posudek: George Demetri, Novartis (U), Ariad (U), Infinity (U), Johnson & Johnson (U), PharmaMar (U), Pfizer (U); Mark Kris, AstraZeneca (C)

Jiná odměna: Mark Kris, Sanofi-aventis

PODÍL AUTORŮ NA ČLÁNKU

Koncepce a návrh: Eric Winer, Julie Gralow, Lisa Diller, Beth Karlan, Patrick Loehrer, Lori Pierce

Sběr a kompletace dat: Eric Winer, Julie Gralow, Lisa Diller, Beth Karlan, Patrick Loehrer, Lori Pierce, George Demetri, Patricia Ganz, Barnett Kramer, Mark Kris, Robert Mayer, David Pfister, Derek Raghavan, Scott Ramsey, Gregory Reaman, Howard Sandler, Raymond Sawaya, Lynn Schuchter, John Sweetenham, Linda Vahdat

Analýza a interpretace dat: Eric Winer, Julie Gralow, Lisa Diller, Beth Karlan, Patrick Loehrer, Lori Pierce, George Demetri, Patricia Ganz, Barnett Kramer, Mark Kris, Robert Mayer, David Pfister, Derek Raghavan, Scott Ramsey, Gregory Reaman, Howard Sandler, Raymond Sawaya, Lynn Schuchter, John Sweetenham, Linda Vahdat

Psaní rukopisu: Eric Winer, Julie Gralow, Lisa Diller, Beth Karlan, Patrick Loehrer, Lori Pierce, George Demetri, Patricia Ganz, Barnett Kramer, Mark Kris, Robert Mayer, David Pfister, Derek Raghavan, Scott Ramsey, Gregory Reaman, Howard Sandler, Raymond Sawaya, Lynn Schuchter, John Sweetenham, Linda Vahdat

Konečné schválení rukopisu: Eric Winer, Julie Gralow, Lisa Diller, Beth Karlan, Patrick Loehrer, Lori Pierce, George Demetri, Patricia Ganz, Barnett Kramer, Mark Kris, Maurie Markman, Robert Mayer, David Pfister, Derek Raghavan, Scott Ramsey, Gregory Reaman, Howard Sandler, Raymond Sawaya, Lynn Schuchter, John Sweetenham, Linda Vahdat

LITERATURA

1. Rummel MJ, Atta J, Welslau M, et al: Bendamustine and rituximab (BR) are effective in the treatment of relapsed or refractory indolent and mantle-cell lymphomas: Long-term follow-up of a phase II study. *J Clin Oncol* 25:18S, 2007 (suppl; abstr 8034)
2. Younes A, Forero-Torres A, Bartlett NL, et al: Objective responses in a phase I dose-escalation study of SGN-35, a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD30, in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 26:460s, 2008 (suppl; abstr 8526)
3. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer completing 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26:1948-1955, 2008
4. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al: Efficacy, toxicity and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG Intergroup Trial MA.17. *J Clin Oncol* 26:1956-1964, 2008
5. Peto R, Davies C: ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women preliminary results. Presented at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 13-16, 2007
6. Gray RG, Rea DV, Handley K, et al: ATTom (adjuvant Tamoxifen - To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptorpositive (ER+) or ER untested breast cancer - Preliminary results. *J Clin Oncol* 26:10s, 2008 (suppl; abstr 513)
7. Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *J Clin Oncol* 26:6s, 2008 (suppl; abstr LBA4)
8. Reference deleted
9. Reference deleted
10. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al: Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 25:5210-5217, 2007
11. Cloughesy TF, Prados MF, Mikkelsen T, et al: A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 26:91s, 2008 (suppl; abstr 2010b)
12. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26:5s, 2008 (suppl; abstr 2)
13. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al: CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26:214s, 2008 (suppl; abstr LBA4504)
14. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenas HR, et al: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 26:214s, 2008 (suppl; abstr 4506)
15. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al: Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 26:180s, 2008 (suppl; abstr 4008)
16. Attard G, Reid AHM, Yap TA, et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26:4563-4571, 2008
17. Saad F, Hotte SJ, North SA, et al: A phase II randomized study of custirsen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer (HRPC) who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. *J Clin Oncol* 26:250s, 2008 (suppl; abstr 5002)
18. Beral V, Doll R, Hermon C, et al: Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 371:303-314, 2008
19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 26:612-619, 2008
20. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al: Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714-4719, 2008
21. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al: Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708-4713, 2008
22. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al: Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 359:31-42, 2008
23. Pfister DG, Fagin JA: Refractory thyroid cancer: A paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 26:4701-4704, 2008
24. Pirker R, Szczesna S, von Pawel J, et al: FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26:6s, 2008 (suppl; abstr 3)
25. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al: Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 359:366-377, 2008
26. Mulrooney D, Yeazel M, Mitby P, et al: Cardiovascular disease in adult survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Clin Oncol* 26:504s, 2008 (suppl; abstr 9509)
27. Mosse YP, Longo L, Laudenslager M, et al: Use of a genome-wide linkage screen to identify a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 2p24-23. *J Clin Oncol* 26:541s, 2008 (suppl; abstr 10010)
28. Shankar SM, Chen L, Zhou T, et al: Risk of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia (t-MDS/AML) in children exposed to alkylating agents, anthracyclines, platinum compounds and epipodophyllotoxins: A report from Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 26:540s, 2008 (suppl; abstr 10005)
29. Borowitz MJ, Children's Oncology Group, Devadas M, et al: Prognostic significance of end consolidation minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A report from the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 26:539s, 2008 (suppl; abstr 10000)
30. Olmos D, Okuno S, Schuetz SM, et al: Safety, pharmacokinetics and preliminary activity of the anti-IGF-IR antibody CP-751,871 in patients with sarcoma. *J Clin Oncol* 26:553s, 2008 (suppl; abstr 10501)
31. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al: Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 26:553s, 2008 (suppl; abstr 10502)
32. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 372:117-126, 2008
33. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, et al: Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: A report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 26:2178-2185, 2008
34. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 159:669-676, 2008
35. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99:1375-1383, 2007
36. Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, et al: Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: A modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99:1366-1374, 2007
37. Warren JL, Mariotto AB, Meekins A, et al: Current and future utilization of services from medical oncologists. *J Clin Oncol* 26:3242-3247, 2008
38. Wharam JF, Galbraith AA, Kleinman KP, et al: Cancer screening before and after switching to a high-deductible health plan. *Ann Intern Med* 148:647-655, 2008
39. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, et al: Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 100:888-897, 2008
40. Pfister D, Vickers A, Deng G, et al: Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: Preliminary results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 26:320s, 2008 (suppl; abstr 6016)

ERRATA

The September 20, 2008, correspondence by Neyns et al, entitled, “Non-Hodgkin’s Lymphoma in Patients With Glioma Treated With Temozolomide” (J Clin Oncol 26: 4518-4519, 2008), contained an error in the spelling of Nader Pouratian.

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9236

The October 1, 2008, article by Schneider et al, entitled, “Association of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Genetic Polymorphisms With Outcome in a Trial of Paclitaxel Compared With Paclitaxel Plus Bevacizumab in Advanced Breast Cancer: ECOG 2100” (J Clin Oncol 26:4672-4678, 2008) contained an error.

In Table 2, under VEGF-1154, the frequency for GA was given as 38.8% and should have been 33.8%.

DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0390

The December 10, 2008, editorial by Wong and Cunningham entitled, “Using Predictive Biomarkers to Select Patients With Advanced Colorectal Cancer for Treatment With Epidermal Growth Factor Receptor Antibodies” (J Clin Oncol 26:5668-5670, 2008) contained errors.

In Figure 1, P13K was used in the label for the blue section of the pie chart, whereas it should have been PI3K as follows: “Nonresponder: Loss of PTEN or PI3K mutation % unknown.”

Also in Figure 1, the following footnote was inadvertently omitted: (*)Possibly overcomes upregulated EGFR or circulating soluble EGFR.

The following Acknowledgment was inadvertently omitted: “The authors acknowledge NHS funding to the NIHR Biomedical Research Centre.”

The online version has been corrected in departure from the print.

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6927

The February 10, 2009, ASCO special article by Winer et al, entitled, “Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology” (J Clin Oncol 27:812-826, 2009), contained errors.

In the Breast Cancer section, under Major Advances, reference 3 should have been cited in the second to last sentence of the first paragraph instead of reference 1. In the last sentence of the paragraph, women older than 70 years should have been noted instead of women older than 70.2 years, and reference 4 should have been cited, as follows:

“A 2008 analysis of the same patient group found that the reduced risk of breast cancer recurrence persisted among all age groups, including women older than age 70 years.⁴”

In the last sentence of the second paragraph, references 5 and 6 should have been cited instead of references 3 and 4. In the last sentence of the fifth paragraph, reference 7 should have been cited instead of reference 5. In the last sentence of the sixth paragraph, reference 8 should have been cited instead of reference 6. In the first sentence of the last paragraph, reference 9 should have been cited instead of reference 7.

In the Breast Cancer section, under Notable Advances, reference 10a should have been cited in the last sentence of the third paragraph.

In the References section, the following references were inadvertently omitted:

8. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
9. Miles D, Chan A, Romieu G, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26:43s, 2008 (suppl; abstr LBA1011)
- 10a. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al: Vitamin D (Vit D) deficiency is common at breast cancer (BC) diagnosis and is associated with a significantly higher risk of distant recurrence and death in a prospective cohort study of T1-3, N0-1, M0 BC. *J Clin Oncol* 26:9s, 2008 (suppl; abstr 511)

The online version has been corrected in departure from the print.

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6596



The March 20, 2009, article by Inoue et al, entitled, "First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy" (*J Clin Oncol* 27:1394-1400, 2009), contained an error.

In Figure 1, the lower right-hand box indicated that 31 patients had EGFR mutations, whereas it should have shown that 31 patients had no EGFR mutations.

The online version has been corrected in departure from the print.

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6935
